

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Гордійчука Миколи Прокоповича
«Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, неспроможності
анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки»,
подану до разової спеціалізованої ради ДФ 26.613.187
при Національному університеті охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика МОЗ України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 222 «Медицина»
(наукова спеціальність «Онкологія»)

Актуальність теми дисертації

Захворюваність на рак прямої кишки постійно зростає як у світі, так і в Україні. За оцінкою Міжнародної агенції з дослідження раку ВООЗ колоректальний рак посідає друге місце в структурі захворюваності та смертності в усьому світі та перше за поширеністю в Україні (за даними 2022 року). Лікування раку прямої кишки включає в себе хіміопроменеву терапію, хіміотерапію та хірургічне лікування. Та навіть при такому арсеналі методів лікування показник рецидивів та віддалених метастазів залишається на високому рівні - від 5% до 10%. Дисертант детально та чітко сформулював єдиний напрямок дослідження, а саме хірургічного лікування через різноманіття методів виконання сфінктерзберігаючих оперативних втручань в комплексі з іншими стандартними етапами лікування. В світовій практиці ускладнення та їх наслідки після виконання хірургічного втручання залишаються в центрі уваги та є актуальними з вирішення цієї проблеми. При виконанні сфінктерзберігаючих операцій, а саме при накладанні низького колоректального анастомозу, неспроможність виникає у пацієнтів від 3,5% до 21% з летальністю від 6% до 39% за результатами різних метааналізів. Задля зменшення цього показника стандартом профілактики неспроможності анастомозу прийнято накладати превентивну стому. Хоча за результатами дослідження навіть при накладеній превентивній стомі, показник неспроможності анастомозу залишається достатньо високим. Цікавим питанням для покращення цих результатів є попередження та рання діагностика

неспроможності анастомозу, проте немає чітких показників, за якими можна прогнозувати та швидко корегувати лікування пацієнта до проявів симптомів. Все вищесказане лягло в основу дослідження, що дозволить представити типи сфінктерзберігаючих операцій з визначенням чинників впливу на їх вибір, аналізувати результати, розробити способи профілактики важкого ускладнення НА, сформулювати методи прогнозування і маркери ранньої діагностики, що безперечно вплинуть на результати лікування. Тема даного дисертаційного дослідження є актуальною та вагомою, адже спрямована на підвищення ефективності лікування та виживаності пацієнтів з раком прямої кишки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою «Оптимізація діагностики та лікування хворих з пухлинами різних локалізацій» (керівник – д.мед.н. професор Мясоєдов С.Д.), № держреєстрації 0117U002467. Термін виконання: 2017-2026 рр.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В науковій праці дисертантом було відібрано та опрацьовано об'ємний клінічний матеріал. Першим етапом за результатами критеріїв включення, не включення та виключення для характеристики і аналізу онкологічних результатів лікування відібрано 466 пацієнтів на рак середньо-нижньоампулярного відділів прямої кишки II-III ст. захворювання згідно з Міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 6 перегляд, 2002 р.). За типом сфінктерзберігаючого хірургічного втручання хворі були розподілені на три групи: – 213 (45,71%) хворих з низькою передньою резекцією; 136 (29,18%) з черевно-анальною резекцією і 117 (25,11%) пацієнтів з інтерсфінктерною резекцією.

В другому етапі дослідження була сформована група з 213 хворих, яким виконана низька передня резекція прямої кишки з накладанням первинного

коло-ректального анастомозу, і була розподілена на дві підгрупи. У першу підгрупу – основну включено 87 (40,85%) пацієнтів, яким для профілактики неспроможності анастомозу використано запропонований дисертантом спосіб трансанальної інтубації (Патент України на винахід 126033 С2, 2022 р.), а у другу підгрупу порівняння – 126 (59,15%) хворих, у яких традиційно для запобігання неспроможності анастомозу застосовано накладання дивертивної стоми. При оцінці способу трансанальної інтубації (ТАІ) для профілактики НА у порівнянні з сформованою дивертивною стомою (ДС), виявила кращі результати на межі статистично значущого ($p = 0,051$). В післяопераційному періоді, після сформованого низького колоректального анастомозу, виникло ускладнення у 25 (11,74%) пацієнтів, діагностовано НА. За ступенем важкості НА була наступною: А (рентгенологічна) у 7 (3,29%) пацієнтів; В (клінічна) – 4 (1,88%); С (клінічно виражена, перитоніт) – 11 (5,16%) і Р (пізні) – 3 (1,41%) пацієнтів.

Третім етапом дисертант на підставі швидко визначаючих лабораторних результатів гострої фази запальної відповіді, а саме: CRP; PCT; NEU; LYM; PLT та розрахунку NLR встановив статистично достовірне ($p < 0,001$) їх значення у діагностиці В та С ступеня важкості НА. Шляхом відбору показників методом покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення $p < 0,2$ та порогом виключення $p > 0,1$) у своєму дослідженні виявив три показника LYM, PLT і NLR за чутливістю і специфічністю, які мали статистично достовірне значення $p < 0,001$. Побудована трифакторна модель на виділених ознаках адекватна (хі-квадрат = 39,2 при 3-ох ступенях свободи, $p < 0,001$), проведений аналіз, що дало можливість автору вперше сформулювати індекс (Prog) прогнозування ризику виникнення неспроможності В чи С за 24 години за формулою: $\text{Prog} = -3,32 \cdot X_1 + 0,011 \cdot X_2 + 0,57 \cdot X_3$.

Дисертантом побудована ROC-крива, яка засвідчила про дуже добру узгодженість моделі, $\text{AUC} = 0,84$ (95% ВІ 0,78-0,88). При порозі прийняття

рішення Progcrit = 2,23 чутливість моделі становить 80% (95% CI 51,9%-95,7%), специфічність – 74,2% (67,6%-80,2%).

Цього числа хворих достатньо для статистичного аналізу. Для кількісних характеристик групи використовували медіану з відповідним довірливим інтервалом. Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою Excel Microsoft Office, R statistical software та включала адекватні методи математично-статистичного аналізу. Для оцінки якісних ознак розраховувалася абсолютна та відносна частота (%). Порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат або з використанням точного критерію Фішера. При представленні кількісних ознак проводилася перевірка розподілу показників на нормальність (використано критерій Шапіро-Уїлка). При порівнянні середніх значень в двох групах використовувався критерій Стюдента або критерій Манна-Уїтні.

Дисертаційне дослідження Гордійчука Миколи Прокоповича виконано на високому методичному рівні з використанням сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки сформульовані в дисертації логічно з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими.

Новизна наукових положень, отриманих у дисертації

В результаті аналізу, отримано науково обґрунтований вибір типу радикальної сфінктерзберігаючої резекції при середньо- та нижньоампулярній локалізації пухлини у хворих на рак прямої кишки, керуючись безпосередніми та онкологічними результатами комплексного лікування. Визначена ефективність і доведена доцільність використання черевно-анальної резекції серед типів сфінктерзберігаючих оперативних втручань після проведення неoad'ювантної хіміопроменевої терапії.

Вперше визначено, що в поперечно-ободовій кишці в період 78-90 годин післяопераційного періоду формується критичний показник внутрішньокишкового тиску, який у вигляді пневмо-гідроудару розповсюджується в привідну ободову кишку з дією на лінію сформованого анастомозу.

Вперше запропонований спосіб профілактики неспроможності анастомозу шляхом виконання трансанальної інтубації привідної петлі ободової кишки проксимально лінії анастомозу з представленою технікою накладання, терміном та методикою екстубації, який був кращим на межі статистично значимого ($p = 0,051$) у порівнянні з накладанням дивертивної стоми.

Встановлено, що лабораторні предиктори (CRP, PCT, NEU, LYM, PLT, NLR) в комплексній діагностиці неспроможності анастомозу є діагностично значущі лише у діагностиці В та С ступеня важкості неспроможності анастомозу.

Вперше запропоновано індекс прогнозування (Prog) за добу до клінічних ознак неспроможності анастомозу, який базується на встановлених трьохфакторних показниках з пороговим значенням та формулою розрахунку.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження

На основі отриманих результатів дисертаційного дослідження розроблений новий індивідуалізований алгоритм вибору типу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, методу профілактики неспроможності анастомозу та ранньої діагностики неспроможності колоректального анастомозу у пацієнтів на рак прямої кишки.

Практичне значення дослідження підтверджується впровадженням результатів у роботі наступних установ:

1. КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»;
2. ДНП «Національний інститут раку»

Особистий внесок здобувача

Дисертантом особисто визначено основний напрямок, мету та завдання дослідження, план науково-дослідної роботи. Опрацював наукову літературу за темою дисертації, виконав патентно-інформаційний пошук. Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних та інструментальних досліджень, їх оформлення проведені дисертантом

самостійно. Автору належить ідея дослідження впливу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки. Усі розділи дисертації написані та оформлені особисто дисертантом. Опубліковані роботи за метою дисертації готовились автором самостійно, або у співавторстві, не містять конфлікту інтересів.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності і оформлення

Дисертацію викладено українською мовою на 138 сторінках машинопису. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація проілюстрована 13 таблицями, 18 рисунками, 2 діаграмами та 2 схемами. Список використаних джерел містить 174 посилання.

В анотації викладено узагальнений короткий основний зміст дисертації та стисло подані основні результати дослідження. У вступі обґрунтовано описана актуальність теми дисертації, визначено мету та завдання дослідження, методи дослідження, аргументовано наукову новизну, вказаний особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертації, структуру та обсяг дисертації. Відмічено зв'язок роботи з науковими програмами та темами. Вказане практичне значення отриманих результатів, їх впровадження у практичну діяльність.

Перший розділ (огляд літератури) присвячений загальній характеристиці проблеми комплексного лікування дистального раку прямої кишки для покращення онкологічних результатів, його проблематиці та сучасним поглядам на підходи до вибору лікування.

У другому розділі представлено загальну характеристику пацієнтів, що брали участь у дослідженні, описані діагностичні та лікувальні методики, що використовувались, аргументовано вибір лікувальної тактики. Описані методи статистичного аналізу, що використовувались.

Третій, четвертий та п'ятий розділи присвячені онкологічним результатам лікування дистального раку прямої кишки у залежності від типу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, обґрунтуванням способу профілактики неспроможності колоректального анастомозу та лабораторним предикторам діагностики неспроможності колоректального анастомозу.

Результати дисертаційної роботи викладені поетапно – від оцінки ролі окремих факторів до аналізу безрецидивної та загальної виживаності хворих. Представлені результати наочно показують прогностичну роль вибору типу сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати пацієнтів, ранню діагностику неспроможності колоректального анастомозу. Таблиці, рисунки і графіки, які використав автор, є сучасними та інформативними.

У шостому розділі проведені узагальнення та обговорення результатів дисертаційного дослідження. Охарактеризовані чинники, які впливають на ефективність лікування: вибір типу сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, трансанальна інтубація у питанні вибору способу профілактики НА та лабораторні біомаркери в діагностиці НА та їх прогностичне значення.

Висновки та практичні рекомендації впливають з матеріалів дослідження і відображають його результати, є науково обґрунтованими, логічними та висвітлюють наукову новизну і практичне значення роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

За темою дисертації опубліковано 8 наукових статей: у провідних наукових журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, та в журналах, рекомендованих МОН України; 2 патенти України на винахід, в матеріалах та тезах з'їздів та конференцій – 9. Зміст публікацій повністю відображає викладені в дисертації результати досліджень.

Основні матеріали та результати дисертації викладено та обговорено на конгресах, з'їздах та науково-практичних конференціях.

У дисертаційній роботі Гордійчука Миколи Прокоповича на тему: «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» не встановлено ознак плагіату, фальсифікацій чи інших порушень академічної доброчесності.

Зауваження до оформлення та змісту дисертації

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційного дослідження немає. Є зауваження щодо достатньо громіздких підписів до окремих рисунків та діаграм, що було б доцільно оптимізувати. Наявні деякі орфографічні та граматичні помилки, а також стилістично неузгоджені речення. Проте ці зауваження не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли деякі запитання.

1. Для ранньої діагностики неспроможності анастомозу ви використовували додаткові лабораторні показники. Чи не буде це додатковим фінансовим навантаженням для пацієнта?
2. Чи обов'язково використовувати ПЕТ/КТ для виявлення рецидивів та метастазів при раку прямої кишки?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Гордійчука М.П. «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Онкологія») є завершеною науковою працею. Дисертаційна робота виконана на належному науково-практичному рівні, проведений ґрунтовний аналіз отриманих даних, матеріал викладений логічно та доступно та вирішено важливе наукове та практичне завдання – покращення результатів лікування хворих на рак прямої кишки.

Дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (зі змінами) та наказу МОН України №40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а Гордійчук Микола Прокопович заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю – 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Онкологія»).

Рецензент:

професор кафедри ядерної медицини, радіаційної
онкології та радіаційної безпеки

Національного університету охорони

здоров'я України імені П.Л. Шупика

доктор медичних наук, професор



Олег ЩЕРБІНА
Засідання
20 24