

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри професійно-орієнтованих дисциплін Харківського міжнародного медичного університету Щукіна Дмитра Володимировича на дисертаційну роботу Моти Юлії Степанівни «Особливості лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» до спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.021 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

1. Ступінь актуальності обраної теми

Внутрішньовенозне поширення нирково-клітинного раку (НКР) відзначається майже у 30% пацієнтів з даною патологією. Ураження ниркової вени діагностується у 15-20% хворих, в той час як інвазія в нижню порожнисту вену (НПВ) має місце у 4-10% пацієнтів. Так звані «високі» пухлинні тромби становлять майже 30% даної патології.

Незважаючи на значний прогрес в онкологічній урології, видалення пухлин нирок, які поширюються в просвіт ниркової та НПВ, залишається одним з найбільш складних і небезпечних хірургічних втручань.

Серед найважливіших проблем радикальної нефректомії з тромбектомією провідне місце посідає емболія легеневої артерії фрагментами тромба та масивна кровотеча. Саме вони є основними причинами інтраопераційної летальності.

Розробка ефективних методик нефректомії з тромбектомією є дуже важкою проблемою, тому що потрібно орієнтуватися не тільки на поліпшення хірургічної техніки, а й на безпеку для пацієнта.

Саме тому, представлена робота, що присвячена покращенню результатів лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя шляхом обґрунтування оптимальних підходів хірургічної тактики,

удосконалення методів профілактики тромбоемболічних та геморагічних ускладнень, безсумнівно є науково обґрунтованою та актуальною.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри хірургії №2: «Прогнозування, діагностика та лікування гемодинамічних розладів та інфекційно-запальних ускладнень у хірургії, серцево-судинній хірургії та трансплантології» (№ державної реєстрації 0115U000038, шифр теми ІН.21.00.0001.15, термін виконання 2015–2019 рр.), «Обґрунтування діагностичної та лікувальної тактики у пацієнтів із хірургічною патологією серця та магістральних судин, у загальній та трансплантаційній хірургії» (№ державної реєстрації 0120U002130, шифр теми ІН.21.00.0001.20 терміни виконання 2020–2024 рр.).

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Дисертаційна робота містить систематизований та сучасний підхід для вирішення наукового завдання, що передбачає удосконалення хірургічного лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя.

У поданій роботі, авторкою отримані результати наукового пошуку, які дозволили доповнити клінічні знання по симптоматиці НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя залежно від рівня пухлинного венозного тромбозу. Зокрема, встановлено істотну різницю між показниками частоти ілеофemorального флеботромбозу при зростанні рівня пухлинного тромбозу НПВ ($p < 0,05$).

Запропоновано використання комбінованих мініінвазійних доступів у хірургічному лікуванні наддіафрагмального рівня інтракавальної інвазії при НКР, що дозволить зменшити обсяг, травматичність та тривалість операційного втручання, а також забезпечити надійну профілактику ТЕЛА.

Визначено роль інтраопераційної реінфузії крові в аспекті онкологічної безпеки в хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя. Отримані

результати цитологічного дослідження пухлинної контамінації матеріалу осаду крові з операційного поля під час етапу каватомії та відмитих аутоеритроцитів дозволяють припустити, що інтраопераційна реінфузія крові може забезпечити необхідну абластику та не становить додаткового ризику пухлинної дисемінації.

Удосконалено схему антикоагулянтної терапії у післяопераційному періоді у хворих на НКР з пухлинним тромбозом НПВ та правого передсердя.

Проаналізовано віддалені результати хірургічного лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя впродовж останніх трьох декад.

4. Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження

Вивчення та узагальнення клінічного досвіду хірургічного лікування НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя, дає змогу визначити оптимальні хірургічні підходи ведення хворих залежно від рівня пухлинного тромбозу, конституційних особливостей пацієнта, сторони ураження, розмірів пухлини, наявності флотуючого компоненту метатромба, супровідних захворювань, необхідності проведення розширеної лімфаденектомії та резекції інфільтрованої венозної стінки.

Оптимізовано хірургічну тактику при НКР, ускладненому пухлинним тромбозом НПВ наддіафрагмального рівня, шляхом використання комбінованих мініінвазійних доступів, що дозволить зменшити обсяг, травматичність та тривалість операційного втручання, а також забезпечити надійну профілактику ТЕЛА.

Відповідна почерговість відновлення кровоплину по НПВ при «високих» рівнях метатромбозу зменшує гемодинамічний удар, ішемічне ушкодження печінки та протилежної нирки. Обґрунтування доцільності використання інтраопераційної реінфузії відмитих аутоеритроцитів у хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя суттєво зменшує потребу в донорській крові з дотриманням вимог абластики.

Удосконалена схема антикоагулянтної терапії у хворих після радикальної нефректомії та тромбектомії з НПВ та правого передсердя дозволить попередити виникнення венозних тромбоемболічних ускладнень.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота Моти Юлії Степанівни виконана на належному науково-методичному рівні із застосуванням принципів доказової медицини. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані в дисертації, одержані на достатньому фактичному матеріалі.

Авторкою проаналізовано результати клінічного обстеження, лабораторних показників, інструментальних, інтраопераційних спостережень та морфологічних досліджень у 88 хворих, що є достатнім для статистичної обробки і дозволяє вважати отримані результати достовірними.

Методи статистичного аналізу, які були використані в роботі, адекватні. Статистичний аналіз результатів дослідження проведений на сучасному рівні за допомогою стандартних програм статистичного аналізу. Вірогідність отриманих наукових результатів підтверджена на практиці в основній групі та групі порівняння.

Наведені в роботі таблиці та рисунки переконливі. Висновки конкретні і повністю підтверджуються результатами дослідження. Висловлені в роботі наукові положення та рекомендації науково обґрунтовані.

6. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертація викладена українською мовою на 211 сторінках комп'ютерного тексту. Структурні елементи дисертації відповідають сучасним вимогам, відповідно до існуючих стилістичних стандартів. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження; 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 4 додатків. Дисертація ілюстрована 27 таблицями,

46 рисунками. Список використаних джерел містить 217 найменувань, з них 53 кирилицею, 164 латиницею.

Дисертація написана літературною мовою, грамотно. Всі розділи написані логічно із дотриманням наукового стилю написання.

У вступі дисертанткою обгрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

У першому розділі **«Сучасний стан проблеми хірургічного лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя»** представлені та проаналізовані дані сучасної літератури щодо стану проблеми хірургічного лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя. Аналіз наукових джерел дозволив визначити недостатньо вивчені питання і довести необхідність проведення власного дослідження.

У другому розділі **«Матеріали та методи дослідження»** представлені характеристика клінічних спостережень, методики виконання фізикальних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Окремим підрозділом представлена характеристика методики хірургічного видалення пухлин нирок та тромбектомії з НПВ та правого передсердя. Наприкінці розділу наведено методи статистичної обробки матеріалу.

Третій розділ **«Особливості хірургічного лікування нирково-клітинного раку з метатромбозом нижньої порожнистої вени та правого передсердя»** складається з трьох підрозділів, у яких авторкою оцінені результати методик хірургічного лікування в залежності від розташування тромбу, а саме тромбозу ниркової вени, каваренального та підпечінкового сегментів НПВ, при ретропечінковому рівні інвазії НПВ та тромбозу правого передсердя.

Розділ написано чітко, наглядний матеріал представлений у повному обсязі, достатньо ілюстрований таблицями та рисунками. Наприкінці розділу наведено резюме та перелік публікацій автора, які відображають його зміст.

У четвертому розділі **«Загальні результати лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя»** представлені інтра- та післяопераційні ускладнення, а також віддалені результати операційного втручання. Дисертанткою були доведені достовірно вищі показники виживання серед хворих на НКР з пухлинним тромбозом ниркової вени ($p < 0,05$). 5-річне виживання у групі метатромбозу НПВ та правого передсердя без метастазів склало 43,08%. Водночас при аналізі виживання серед хворих на НКР, ускладнений венозним тромбозом без метастазів та з метастазами, наявність різниці між групами статистично не встановлено ($p > 0,05$).

Також статистично не встановлено впливу рівня пухлинного тромба НПВ на виживання оперованих хворих ($p > 0,05$). При дослідженні прогностичного значення гістологічної градації пухлини встановлено статистично достовірну різницю у виживанні хворих з G3-G4 та G1-G2 ступенями диференціювання НКР.

У п'ятому розділі **«Профілактика геморагічних та тромбоемболічних ускладнень»** дисертантом обгрунтована необхідність інтраопераційної реінфузії крові через онкологічну безпеку у хворих на НКР з метатромбозом НПВ та правого передсердя. Авторкою доведено, що прогнозована значна інтраопераційна крововтрата обгрунтовує застосування аутогемотрансфузій та реінфузій відмитих еритроцитів з використанням обладнання ««Haemonetics Cell-saver»/«Medtronic Autolog», що дозволяє зменшити необхідність використання алогенної крові з дотриманням вимог абластики. Тимчасова передопераційна імплантація кава-фільтрів НПВ з наступним їх видаленням під час метатромбектомії, а також застосування мініінвазійних додаткових доступів дозволили уникнути емболізації

легеневої артерії, зменшити обсяг, травматичність операційного втручання при під- та ретропечінковому рівнях венозної інвазії.

Дотримання належного рівня антикоагуляції – застосування низькомолекулярних гепаринів з подальшим переходом на прийом новітніх оральних антикоагулянтів з лабораторним моніторингом системи гемостазу (контроль рівня Д-димера) попереджує розвиток тромботичних ускладнень у хворих на НКР з пухлинним тромбозом НПВ та правого передсердя у віддаленому післяопераційному періоді.

У розділі «**Аналіз та узагальнення отриманих даних**» детально об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на фактичному матеріалі дисертації та статистичній вірогідності отриманих результатів, повністю відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети.

Публікації по матеріалах дисертації повністю відповідають вимогам МОН України. В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні та немає принципів зауважень, ані по суті, ані до оформлення.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на декілька запитань:

1. Які показання до використання кавальних фільтрів Ви виділяєте?
2. Чому при аналізі онкологічної безпеки методики інтраопераційної реінфузії крові Ви використовували саме цитологічне дослідження?
3. Якою з Вашої точки зору повинна бути хірургічна тактика у пацієнтів з наявністю кров'яного тромбу нижче пухлинного тромбу НПВ?

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з яких 8 статей: 5 – у наукових фахових виданнях України, 3 – в іноземних періодичних виданнях (Індія, Польща); 1 навчальний посібник; 2 патенти на

корисну модель та за результатами участі в науково-практичних конференціях та з'їздах опубліковано 4 тези по тематиці дослідження. Основні положення та матеріали дисертаційної роботи викладені та обговорені на: V З'їзді судинних хірургів, флебологів та ангіологів України (Київ, 19-21 квітня 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної хірургії» (Київ, 9-10 листопада 2017); науково-практичній конференції «IV Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ, 25-26 жовтня 2018); науково-практичній конференції по флебології з міжнародною участю «Актуальні питання флебології. Венозний тромбоемболізм та його наслідки» (4-6 липня, Яремче, 2019); XI Miedzynarodowa konferencja naukowo-szkoleniowa, Bydgoszcz, 3-5 pazdziernika 2019; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ангіології» (Львів, 30 листопада – 1 грудня 2020).

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано літературні джерела з проблеми лікування НКР, що супроводжується пухлинним тромбозом НПВ та правого передсердя. Спільно з науковим керівником визначено основні напрями наукового дослідження, сформульовано мету і завдання, проаналізовано клінічний матеріал.

Авторка безпосередньо брала участь у передопераційній підготовці, хірургічних операціях та лікуванні хворих після операції. Здобувачем самостійно створено базу даних, здійснено статистичну обробку, системний аналіз та наукову інтерпретацію результатів дисертаційної роботи.

Із консультаційною допомогою наукового керівника, доктора медичних наук, професора Кобзи І.І. сформульовані висновки роботи, підготовлені до друку наукові статті, тези доповідей, патенти на корисну модель, навчальний посібник.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Розглянувши матеріали дисертації здобувача наукового ступеня доктора філософії Моти Юлії Степанівни на тему: «Особливості лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя» встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму «Anti Plagiarism» та за допомогою системи Strike Plagiarism не виявлено академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані результати дослідження впроваджено у лікувальну практику відділень: судинної хірургії комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради; серцево-судинної хірургії комунального підприємства «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради; кардіохірургії, судинної хірургії та трансплантації комунального некомерційного підприємства «Львівська обласна клінічна лікарня» Львівської обласної ради; клініки «Симбіотика», м. Стрий. Практичні та теоретичні результати дослідження впроваджено у педагогічний процес кафедри хірургії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

11. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Моти Юлії Степанівни за змістом відповідає профілю разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.021, створеної у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

12. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії (висновок)

Дисертаційна робота Моти Юлії Степанівни на тему «Особливості лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя» представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення і науково обгрунтовані результати, що в цілому розв'язують важливе науково-практичне завдання – покращення результатів лікування хворих на НКР з інвазією в НПВ та праве передсердя шляхом обгрунтування оптимальних підходів хірургічної тактики, удосконалення методів профілактики тромбоемболічних та геморагічних ускладнень.

Виходячи з актуальності, за обсягом та рівнем досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, обгрунтованості висновків, дисертаційна робота Моти Юлії Степанівни на тему «Особливості лікування хворих на нирково-клітинний рак з інвазією в нижню порожнисту вену та праве передсердя» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 06.03.2019 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її авторка Мота Юлія Степанівна повністю заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри професійно-орієнтованих дисциплін
Харківського міжнародного
медичного університету



Д.В. Щукін

**ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ**