

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Махмудова Дмитра Ельдаровича
«Вдосконалення комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом
застосування мультимодальної програми швидкого відновлення», подану в
спеціалізовану вчену раду Д 26.510.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія»

1. Актуальність теми дисертації

Колоректальний рак, зокрема рак ободової кишки, залишається однією із найпоширеніших злоякісних пухлин в структурі онкологічної захворюваності та смертності дорослого населення як в Україні, так і в світі.

Запорукою ефективного лікування більшості пацієнтів, хворих на рак ободової кишки, є застосування комбінованого лікування, що включає не лише радикальне оперативне втручання, але і ад'ювантну поліхіміотерапію, оскільки саме така стратегія лікування дає змогу значно покращити віддалені результати, зокрема загальну 5-річну та 10-річну виживаність від 7.8 до 12.9 % відповідно. Невизначеним у контексті комбінованого лікування хворих на РОК є вибір оптимального часового проміжку для початку ад'ювантної хіміотерапії, факторів, що впливають на її відтермінування, онкологічні результати лікування.

Наявність післяопераційних ускладнень є одним із найважливіших факторів як несвочасного початку хіміотерапії, так і незадовільних онкологічних результатів, а безпосередньою причиною відтермінування хіміотерапії серед пацієнтів старечого віку та із супутньою патологією – збільшення тривалості післяопераційної реабілітації.

В останні роки, завдяки розвитку хірургічних та анестезіологічних технологій, ефективність хірургічного лікування РОК підвищилась за рахунок мінімізації хірургічної травми і більш ранньої реабілітації хворих. Цьому сприяло впровадження концепції мультимодальної програми прискореного відновлення, основним принципом якої є обмеження або редукція проявів стресорної реакції організму на периопераційну травму.

Незважаючи на майже двадцятирічну історію існування програми швидкого відновлення, недостатньо вивченим залишається інтегральний вплив застосування програми швидкого відновлення як на безпосередні, так і на віддалені результати комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки.

Дисертаційна робота Махмудова Д.Е. присвячена оптимізації комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення. дослідженню прогностичного значення окремих її компонентів та інтегрального впливу програми на безпосередні та віддалені результати лікування.

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

Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи Національного інституту раку на тему: «Розробити методи лікування хворих на злоякісні новоутворення черевної порожнини» (шифр ВН.14.01.07.140-12, державний реєстраційний номер 0112U000017; 2012-2014 рр.).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Вперше визначено ефективність окремих складових програми швидкого відновлення та їх прогностичну значимість в хірургічному та комбінованому лікуванні хворих на рак ободової кишки. доповнено наукові дані щодо ефективності програми на основі багатофакторного аналізу.

Вперше отримано наукові дані щодо ефективності застосування мультимодальної програми швидкого відновлення за рахунок інтегральної оцінки впливу всього комплексу та окремих компонентів програми на безпосередні і віддалені результати хірургічного та комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки із визначенням найбільш значимих факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень II-IV класів за Clavien – Dindo.

Уточнено наукові дані про взаємозв'язок між класами післяопераційних ускладнень та віддаленими результатами комбінованого лікування у хворих на рак ободової кишки.

4. Практичне значення одержаних результатів

Автором оптимізовано та конкретизовано застосований в роботі протокол мультимодальної програми швидкого відновлення. розроблено спосіб оперативного доступу до правої половини ободової кишки та сигмоподібної і прямої кишок.

Визначено мінімальний рівень відповідності протоколу для досягнення оптимальних безпосередніх результатів хірургічного лікування раку ободової кишки:

Автором визначено та обґрунтовано оптимальний часовий проміжок для початку ад'ювантного лікування в комбінованому лікуванні хворих на рак ободової кишки.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. У ній представлені результати обстеження та лікування 330 хворих на рак ободової кишки, які підлягали хірургічному та комбінованому лікуванню. На основі чітко визначених критеріїв включення, логічного дизайну дослідження пацієнтів рандомізовано в дві групи: основну, у яких етап оперативного лікування проводився із застосуванням мультимодальної програми швидкого відновлення, та групу порівняння, у яких аналогічне лікування проводилось за загальноприйнятою методикою.

Серед застосованих методів дослідження варто відзначити використання спеціального високоточного статистичного апарату, що був обумовлений складністю поставленої задачі дослідження, а саме оцінкою впливу багатокomпонентної програми на велику кількість параметрів. При регламентації статистичної достовірності автором було зазначено не лише ступінь достовірності отриманих результатів ($p < 0.05$), але і мінімізовано імовірність помилки другого типу, або, інакше кажучи, визначено потужність дослідження, що є досить важливим для інтерпретації отриманих результатів, але, на жаль, застосовується нечасто. Логічною є побудова розділів власних досліджень, де окремо представляються безпосередні результати хірургічного лікування, прогностичне значення післяопераційних ускладнень та аналіз віддалених результатів комбінованого лікування, що робить викладення матеріалу послідовним та аргументованим.

Необхідно відзначити досить нестандартний підхід до статистичної оцінки та інтерпретації безпосередніх результатів лікування та визначення прогностичного значення післяопераційних ускладнень на віддалені результати лікування. Не зважаючи на певну складність характеристики статистичного матеріалу із введенням специфічної термінології, викладення матеріалу є послідовним, а висновки мають високий ступінь аргументації.

Висновки дисертаційної роботи Махмудова Д. Е. відповідають поставленим завданням, є чіткими, лаконічними та в повній мірі характеризують суть отриманих результатів дослідження. Практичні рекомендації, надані автором, безумовно сприятимуть покращанню результатів лікування раку ободової кишки при їх виконанні.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях й авторефераті

Глибоко вивчивши тексти автореферату та дисертації, наукові публікації та виступи автора на вітчизняних і міжнародних конференціях та форумах, стверджую, що рецензована

дисертація Махмудова Д. Е. – це завершена наукова праця, яка за обраною темою, актуальністю поставлених і вирішених завдань, методичними підходами до їх виконання та отриманими науковими і практичними результатами, є актуальною і сучасною як з наукової, так і практичної точок зору.

За темою дисертації опубліковано 9 статей (8 – у профільних виданнях, рекомендованих ДАК України, з них 1 – входить до наукометричних баз: 1 – у міжнародному виданні); 4 – тези конгресів та конференцій, одержано 3 патенти України на корисну модель; підготовлено методичні рекомендації.

Автореферат дисертації повністю відповідає її змісту, адекватно відображає зміст усіх розділів дисертації, висновки та практичні рекомендації.

7. Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження

Дисертація є багатоплановим науковим дослідженням, у якому подані аргументованість наукових досліджень, статистичне узагальнення і глибокий аналіз одержаних результатів, з обґрунтованими висновками і рекомендаціями.

Дисертація побудована традиційно, викладена на 180 сторінках машиннопису; складається з вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 207 найменувань, з них 16 кирилицею та 191 латиницею; ілюстрована 30 таблицями та 28 рисунками.

У «Вступі», згідно з вимогами ДАК України, автор означив актуальність теми, чітко сформулював мету і завдання, розкрив її наукове і практичне значення, означив особистий внесок.

У розділі 1 «Сучасний стан проблеми оптимізації комбінованого лікування раку ободової кишки: аналітичний огляд літератури», що складається з 6 підрозділів, висвітлено сучасний стан проблеми епідеміології раку ободової кишки, зміну концепцій поглядів на ефективність ад'ювантного лікування раку ободової кишки, причини відтермінування та протипоказання до його проведення. Систематизовано та ґрунтовно представлено еволюцію концепції мультимодальної програми швидкого відновлення, відображено ті парадигматичні зміни, які визначили її сучасний стан. Надано теоретичне обґрунтування застосування основних її компонентів на основі доказової медицини, представлено актуальні сучасні дані стосовно їх ефективності чи неефективності, розкрито невирішені питання та окреслено

можливі шляхи їх розв'язання, тим самим підкреслюючи актуальність та наукову значимість обраної теми проведеного дисертаційного дослідження.

Автор ретельно проаналізував усі найвагоміші досягні періоджерела з теми, зробив правильні акценти для проведення подальших наукових розробок.

Зауваження:

1. На недостатньому рівні показано вирішення цієї проблеми у вітчизняній та зарубіжній літературі.

2. Не в повній мірі представлено в огляді існуючий у світі досвід попередження післяопераційних ускладнень.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» наведена клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження, методи їх обстеження (клініко-лабораторні, променеві, інструментальні), детально описані застосовані статистичні методи дослідження із чітким визначенням їх ефективності щодо вирішення конкретних наукових задач.

Зауваження: В цьому розділі доцільно коротке описання застосованих автором методів дослідження (технологія, апаратура, методологія оцінки результатів).

Запитання: Чи враховані автором в клінічній характеристиці хворих відомі клінічні форми раку ободової кишки ?

У розділі 3 «Безпосередні результати лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння» представлені характеристики лікувальних заходів в основній та контрольній групах хворих конкретно по кожному «кроку» на всіх етапах лікування. Надана оцінка загального стану пацієнтів в основній та контрольній групі, строки функціонального відновлення травного каналу, оцінка якості життя хворих обох груп. На основі мультиномінального регресійного аналізу визначено найбільш значимі причини, що впливають на терміни загальної реабілітації в основній групі хворих. Визначено взаємозв'язок між ступенем відповідності протоколу та загальним періодом післяопераційної реабілітації.

Запитання:

1. Які обґрунтування протипоказань до очісних клізм та прийому препаратів макроголу у передопераційній підготовці хворих ?

2. Які пояснення і обґрунтування прийому рідини за 3±1,2 години до операції ?

3. Які переконливі переваги поперечного доступу в онкології ?

4. Які обґрунтування невиконання інтраопераційного дренажу черевної порожнини у 12 хворих досліджуваної групи ?

Зауваження:

1. Необхідні більш переконливі пояснення основних положень «протоколу».
2. Доцільно показати методологію диференційованого вибору хірургічної тактики у хворих на рак ободової кишки.

У розділі 4 «Вплив та прогностичне значення післяопераційних ускладнень на віддалені результати лікування раку ободової кишки» систематизовані хірургічні втручання та ускладнення в основній групі та групі порівняння. Всього в основній групі було 10 (7.7 %) післяопераційних ускладнень класів II - IV за Clavien - Dindo, у групі порівняння - 43 (21.5 %) ($p < 0.05$). Ускладнень V класу в основній групі - 1 (0.8 %), в групі порівняння - 7 (3.5 %) ($p < 0.01$). В структурі післяопераційних ускладнень в обох групах переважали інфекційні та гнійно-септичні. Частота неспроможності анастомозу склала 1.6 % та 8 % в основній та в групі порівняння. За результатами мультиномінального регресійного аналізу встановлено, що з усіх параметрів дослідження незалежними прогностичними факторами розвитку післяопераційних ускладнень були: застосування всього комплексу програми швидкого відновлення, відсутність періопераційних гемотрансфузій та застосування лапароскопічного оперативного доступу.

При порівнянні отриманих показників встановлено, що рівні загальної 3-річної виживаності пацієнтів обох груп без ускладнень мали статистично достовірну відмінність порівняно з пацієнтами, які мали ускладнення II - IV класів в обох групах ($p = 0.0033$).

Запитання: 1.

За рахунок чого вдалося автору зменшити кількість неспроможностей анастомозу у 8 разів?

2. Яка була методологія прогнозування післяопераційних ускладнень?
3. Яка була методологія профілактики післяопераційних ускладнень?

Зауваження: Положення цього розділу потребують більш детального пояснення та обґрунтування.

У розділі 5 «Результати комбінованого лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння» дисертант відзначає, що серед пацієнтів основної групи, які мали II та III стадію захворювання, за результатами патогістологічного дослідження 76 % потребували комбінованого лікування - проведення ад'ювантної хіміотерапії. Встановлено статистично достовірну залежність між термінами ініціації ад'ювантної хіміотерапії та рівнем загальної 3-річної виживаності: для пацієнтів основної групи, які мали ініціацію хіміотерапії до 4 тижнів, від 4 до 8 тижнів, більше 8 тижнів та тих, які не отримували хіміотерапії, загальна 3-річна

виживаність склала $(72.3 \pm 12.2) \%$, $(58.3 \pm 10.2) \%$, $(29.6 \pm 32.2) \%$ та $(30.5 \pm 26.8) \%$ відповідно ($p < 0.05$). Таким чином, дисертант показав, що застосування програми швидкого у хворих на рак ободової кишки дає можливість зменшити період відтермінування ад'ювантної хіміотерапії і тим самим покращити результати комбінованого лікування.

Зауваження: Необхідно більш переконливо відобразити та пояснити безперечні переваги запропонованого автором методу.

У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертант виважено й аргументовано адаптував результати проведеного дослідження до основної мети – покращити безпосередні та віддалені результати комбінованого лікування раку ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення.

На підставі розробленої та втіленої програми досліджень, з використанням сучасного системного підходу, дисертант визначив реально досяжні шляхи поліпшення результатів лікування та розробив протокол програми швидкого відновлення для хворих на рак ободової кишки.

Дисертант підсумовує результати власних досліджень, проводить їх порівняння з літературними посиланнями, вмотивовує важливість виконаної наукової роботи, її значення для покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки.

Висновки сформульовано в 5 пунктах, які є логічним завершенням дисертаційної роботи, відображають зміст наукового дослідження, відповідають поставленій меті та завданням.

Зауваження і запитання представлені при аналізі відповідних розділів дисертації не є суттєвими, принциповими і не знижують теоретичну та практичну цінність роботи.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Махмудова Дмитра Ельдаровича «Вдосконалення комбінованого лікування хворих на рак ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення» є самостійним закінченим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та вирішено актуальне наукове завдання клінічної онкології, яке полягає в покращенні результатів комбінованого лікування раку ободової кишки шляхом застосування мультимодальної програми швидкого відновлення.

Представлена дисертація цілком відповідає вимогам, що надаються до кандидатських дисертацій згідно з п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а здобувач заслуговує на присудження шуканого наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент

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



О. І. Нойда
12 16

Нойда О. І.