

## Відгук

офіційного опонента, проректора з наукової роботи та інновацій  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,  
професора кафедри загальної хірургії №1, доктора медичних наук,  
професора Земскова Сергія Володимировича  
на дисертаційну роботу Гордійчука Миколи Прокоповича  
«Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності  
анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки»,  
поданої в разову спеціалізовану раду 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»)

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, професор  
кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика Мясоєдов Станіслав Дмитрович.

**Актуальність обраної теми дисертації.** Дослідження питань  
ефективності комплексного лікування дистального раку прямої кишки є  
вкрай важливим, як для України так і для усього світу з обліком  
представлених даних Міжнародною агенцією з дослідження раку ВООЗ та  
Національним канцер реєстром України за 2022 рік. За їх оцінкою  
колоректальний рак посідає другі місця в структурі захворюваності та  
смертності, частка раку прямої кишки в структурі захворюваності має стійку  
динаміку зростання. Незважаючи на сучасні досягнення в онкології,  
впровадження сучасних технологій хірургічного лікування частота місцевих  
рецидивів залишається високою в межах від 5 до 10%, а прогресування  
захворювання з метастазуванням досягає до 29%, що є основною причиною  
низької 5-річної виживаності. Використання сфінктерзберігаючих операцій  
на другому етапі комплексного лікування дистального раку прямої кишки є  
обґрунтованим і не потребує доведення, але саме, який тип операції  
використати викликає дискусії. Їх виконання передбачає формування

низького колоректального анастомозу, який має високий ризик виникнення неспроможності анастомозу (НА). Останнє є одним із важких ускладнень коло ректальної хірургії, яке зустрічається в 3,5-21% випадках, а пов'язана з ним післяопераційна летальність досягає до 40%.

Наразі існує багато досліджень, у яких порівнюють і рекомендують різні типи виконання сфінктерзберігаючих операцій при дистальному раку прямої кишки, роблячи акцент на виконанні етапів оперативних втручань. Пропонуються різні варіанти профілактики неспроможності колоректального анастомозу, але практика і результати представлені в світовій спеціалізованій літературі свідчать, що не досягнуто ще бажаних результатів, як для онкологів і пацієнтів.

Проведенні автором дослідження дозволили представити типи сфінктерзберігаючих операцій з визначенням чинників впливу на їх вибір, проаналізувати безпосередні і онкологічні результати, розробити способи профілактики НА, сформувавши методи прогнозування та маркери ранньої діагностики.

Саме ці отримані результати визначають актуальність дисертаційної роботи Гордійчука М.П. – покращення результатів лікування хворих на рак прямої кишки, шляхом вибору способу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, ранньої діагностики та профілактики неспроможності анастомозу.

**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.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Наукова новизна одержаних результатів в дисертації Гордійчука М.П. полягає в тому, що вперше отримано наукове обґрунтування вибору типу сфінктерзберігаючої

резекції при середньо-нижньоампулярній локалізації пухлини у хворих на рак прямої кишки. Вперше науково обґрунтовано формування пневмогідродару в ободовій кишці впродовж трьох діб післяопераційного періоду з його дією на лінію анастомозу. Ґрунтуючись на отриманих даних була запропонована методика способу профілактики неспроможності анастомозу з представленими позитивними результатами.

Вперше на основі лабораторних маркерів запропонований предикторний індекс прогнозування (Prog) за добу до клінічних проявів неспроможності анастомозу, який базувався на встановлених трьох факторних показниках з пороговим значенням та формулою розрахунку.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** Дисертаційне дослідження дозволяє розширити наявні дані про способи хірургічного лікування та їх результати у хворих на дистальний рак прямої кишки. Механізми виникнення неспроможності анастомозу з науковим обґрунтуванням запропонованого способу його профілактики. Важливість представлених лабораторних маркерів у діагностиці та прогнозуванні виникнення неспроможності анастомозу.

**Практичне значення результатів дослідження.** Практична значимість роботи полягає в тому, що на основі аналізу онкологічних результатів запропонований спектр вибору типу хірургічного лікування у хворих на дистальний рак прямої кишки. Запропоновано проводити трансанальну інтубацію при формуванні низького колоректального анастомозу, що базується на науково обґрунтованих даних дослідження. При лабораторному моніторингу раннього післяопераційного періоду обов'язковим є використання рекомендованих лабораторних маркерів для діагностики НА, а також розрахунок запропонованого індексу прогнозування (Prog) виникнення НА за добу до його клінічних проявів. Матеріали дослідження можуть бути використані у практичній роботі відділень онкохірургії, хірургії лікувально-профілактичних закладів України, у навчальних програмах спеціалізації з онкології, онкохірургії, циклах

тематичного удосконалення та безперервному професійному навчанню у вищих медичних навчальних закладах.

**Достовірність та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Досягненню означеної мети дослідження та успішному вирішенню поставлених завдань сприяв комплексний характер наукової роботи. Вона виконана на достатньому клінічному матеріалі: залучено 466 хворих на рак нижньо-середньоампулярного відділів прямої кишки, II-III стадії, які були відібрані за критеріями включення/не включення, виключення з 634 хворих на рак прямої кишки оперованих у клініці кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на базі КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» з 2016 по 2022 роки. Усі хворі приймали участь у дослідженні добровільно, надали інформовану згоду, схвалену на засіданні комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Це проспективно-ретроспективне рандомізоване дослідження. З метою встановлення діагнозу та оцінки розповсюдження захворювання проводили: загально-клінічні та біохімічні дослідження, ФГДС, ФКС з обов'язковою біопсією, СКТ (трьох зон) органів грудної, черевної порожнини та малого тазу, МРТ органів малого тазу, ПЕТ-КТ, трансректальне сонографічне обстеження, визначення онкомаркерів СЕА, СА 19-9, консультація спеціалістів з розглядом пацієнта на мультидисциплінарному консилиумі. Після проведення I-го етапу лікування ХПТ через 6 тижнів проводили рестадіювання, яке включало: клінічне дослідження, ФКС з біопсією та МРТ органів малого тазу, визначали ступінь регресії пухлини. Сфінктерзберігаюче хірургічне лікування виконували в термін 8-10 тижнів після завершення опромінювання і третій етап через 3-4 тижні після хірургічного – ад'ювантна поліхіміотерапія (АПХТ) за схемою FOLFOX-6 чи CAPEOX впродовж 12-16 тижнів.

Проведений аналіз чинників, які впливали на вибір типу хірургічного лікування та оцінена їх ефективність за частотою післяопераційних

ускладнень (за класифікацією Clavien-Dindo), виникнення рецидивів і віддалених метастазів та за показниками 3 та 5-річна безрецидивної та загальної виживаності. Проведене моніторингове визначення маркерів гострої фази запалення (CRP; PCT; NEU; LYM; PLT та розрахунку NLR) в післяопераційному періоді і встановлена їх діагностична значимість у діагностиці В та С ступеня важкості НА. Запропонований індекс (Prog) прогнозування ризику виникнення НА представлена формула його розрахунку.

Дисертаційна робота Гордійчука М.П. є комплексним дослідженням. Основні положення роботи, сформульовані автором, викладено на підставі літературних джерел та результатів власних досліджень. Чітко визначена мета, структуровано представлені основні завдання, які необхідні для її досягнення. Матеріальна клінічна база (466 пацієнтів) дослідження є достатньою, результати дослідження проаналізовано із застосуванням сучасних статистичних методів, що є адекватними щодо поставлених мети та завдань. Теоретичне обґрунтування досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою Excel Microsoft Office, R statistical software та включала сучасні методи математично-статистичного аналізу.

**Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.** Дисертаційна робота Гордійчука М.П. представлена за результатами власних досліджень і відповідає вимогам МОН України. Робота викладена на 138 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 13 таблицями, 18 рисунками, 2 діаграмами та 2 схемами і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків,

практичних рекомендацій та списку використаних 174 джерел літератури, переважно англomовних (кирилицею 1, латиною 173).

У **Вступі** аргументовано клінічними і статистичними даними висвітлено на сучасному рівні проблеми досліджуваної нозології, представлена ефективність існуючих методів лікування пацієнток на рак середньо – нижньоампулярний відділів прямої кишки, обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, наукову новизну та розкрито практичне значення результатів дослідження.

У **I розділі** «Проблемні питання комплексного лікування дистального раку прямої кишки для покращення онкологічних результатів» (огляд літератури), який структурований і складається з трьох підрозділів. У першому підрозділі автор детально характеризує із обґрунтуванням доцільності використання варіантів ТНТ у хворих на дистальний рак прямої кишки. Представляє своє бачення на дискусійні питання. В другому підрозділі аналізує сучасні зарубіжні публікації щодо ефективності виконання органозберігаючих операції при локалізації пухлини в дистальних відділах прямої кишки. Зупиняється на трьох типах сфінктерзберігаючих втручань з поданням їх удосконалення з обліком сучасних хірургічних досягнень. В третьому підрозділі характеризує неспроможність анастомозу, як важливу проблему коло ректальної хірургії з всебічним визначенням чинник впливу та представляє шляхи запобігання та їх ефективність у профілактиці та лікуванні НА.

Необхідно відзначити, що огляд літератури дуже змістовний, логічно побудований, добре викладений.

У **II розділі** «Матеріали та методи дослідження» автор представляє відповідно до мети загальну характеристику обстежених пацієнток та розподіляє їх за типом сфінктерзберігаючої операції на три групи: – 213 (45,71%) хворих з низькою передньою резекцією (НПР); – 136 (29,18%) з черевно-анальною резекцією (ЧАР) і 117 (25,11%) пацієнтів з

інтерсфінктерною резекцією (ICR). Виділяє групу з 213 хворих, яким була виконана НПР з накладанням низького коло-ректального анастомозу розділивши її на підгрупи у залежності від використаного способу профілактики неспроможності анастомозу: основна - 87 (40,85%) пацієнтів з запропонованою трансанальною інтубацією та підгрупу порівняння – 126 (59,15%) хворих з накладеною дивертивною стоною. Проводилось обстеження, згідно сучасних міжнародних діагностично-лікувальних стандартів, використаний у післяопераційному періоді лабораторний моніторинг відповідав суті досліджуваного питання.

Дизайн дослідження та розподіл пацієток на групи організовано правильно, методи, що використані у дослідженні, сучасні і відповідають меті і завданням роботи.

У дисертаційній роботі власні результати дослідження представлені у **III-IV** і **V розділах**, які складаються з 7 підрозділів, що завершуються описом отриманих результатів. Усі підрозділи власних досліджень викладено в логічній послідовності. Дослідження **III розділу** показало, що частота місцевих рецидивів та метастазів у залежності від типу виконаної сфінктерзберігаючої операції не була статистично значимою ( $p > 0,05$ ), але аналіз кривих безрецидивного виживання виявив статистично значущу відмінність ( $p = 0,046$  за логранговим критерієм) ризик прогресування основного захворювання був вищий при виконанні НПР ( $p = 0,02$ ), ніж для пацієнтів ЧАР, HR = 1,7 (95% CI 1,1-2,6). Показники 3-х та 5-ти річної загальної виживаності не мали статистично достовірної різниці у залежності від типу хірургічного лікування. У **IV розділі** автором запропонована методика трансанальної інтубації для профілактики неспроможності анастомозу із обґрунтуванням її ефективності на межі ( $p = 0,051$ ) статистично значимого результату. У **V розділі** провівши лабораторний моніторинг післяопераційного періоду, автором визначені статистично значимі маркери у діагностиці НА, а саме В та С ступеня важкості, що мають предикторну діагностичну цінність у виникненні НА за 24 години.

Запропонований індекс прогнозування ризику виникнення неспроможності, запропонована його формула розрахунку. Результати дослідження проілюстровані достатньою кількістю рисунків і таблиць.

**VI розділ** «Обговорення та узагальнення отриманих результатів» розпочинається із підтвердженням актуальності теми дослідження, шляхом представлення сучасних світових дискусій по завданнях, які досліджувалися дисертантом. Визначає конкретну роль і значення кожного типу сфінктерзберігаючого втручання з наведенням обґрунтування на основі отриманих результатів. Акцентує увагу на техніці виконання етапів операцій з обліком досягнень сучасної онкології та хірургічних технологій. Дослідженням встановлено, що біля 90% рецидивів і метастазів виникали в перші два роки післяопераційного періоду і мали пряму кореляцію на безрецидивну виживаність, яка стабілізувалася лише після 3 років післяопераційного періоду, незважаючи на тип проведеного хірургічного лікування.

Дослідженням встановлено, що використання трансанальної інтубації зменшило кількість НА з (5 (5,75%) проти 21 (16,66%)) (OR, 0,36; 95% CI, 0,13-1,00;  $p = 0,051$ ; AUC, 0,61; 95% CI, 0,54-0,68) у порівнянні з накладеною дивертивної стоною, але за ступенем важкості «С» вони були однаковими. Автором описана нова група НА, яка діагностувалася в пізньому післяопераційному періоді при амбулаторному обстеженні, яка потребує подальшого детального вивчення.

Дисертант аналізуючи світовий досвід комплексної діагностики неспроможності низьких коло ректальних анастомозів, представив власні дані запропонованих лабораторних маркерів, які були достовірними у діагностиці В та С ступеня НА, але є малоінформативними у діагностиці А та D НА. Були виявлені три лабораторних показника LYM, PLT і NLR, які мали статистично достовірне предикторне значення у виникненні НА, а побудована ROC-крива засвідчила про дуже добру узгодженість моделі, AUC = 0,84 (95% BI 0,78-0,88).



Дисертант проаналізував та узагальнив отримані результати. Обговорюючи результати, зіставив й порівняв їх з новітніми даними літератури. Основні положення дисертаційної роботи відображено в 6 висновках, які дають відповідь на поставлені в роботі завдання і є науково обґрунтованими. Практичні рекомендації сформульовано послідовно, зрозуміло й чітко, тому вони можуть бути використані у щоденній клінічній практиці. Список використаних джерел оформлений належним чином. Використані наукові джерела опубліковані англійською мовою.

**Зауваження:** враховуючи те, що до критеріїв виключення у цьому дослідженні відносилася смерть від причин не пов'язаних з прогресуванням раку, не доцільно використовувати термін «загальна виживаність», натомість «канцер-специфічна виживаність». Дані в таблиці 4.2.2. не співпадають з даними у тексті, а саме загальна кількість пацієнтів з неспроможністю анастомоза та дивертивною стомою у тексті. В тексті V розділу відсутні назви деяких рисунків. Також в роботі зустрічаються численні стилістичні і друкарські неточності.

#### **Запитання до автора дисертації в межах наукової дискусії:**

1. Як можна пояснити, що серед предиктивних маркерів НА у Вашому дослідженні значущими виявились зміни в рівні лімфоцитів та тромбоцитів, і не значимими виявились такі маркери як СРТ, СРР та рівень нейтрофілів?

2. У чому саме, на Вашу думку, полягає відмінність в протективній дії на анастомоз дивертивної стоми від трансанальної інтубації?

3. Чи виконувались пацієнтам Вашого дослідження операції лапароскопічно?

4. Чим можна пояснити у Вашому дослідженні суттєву різницю в безрецидивній виживаності між пацієнтами після ЧАР та ННР, якщо обидва підходи виконувались за принципами тотальної мезоректуметомії?

5. Як визначалась радикальність резекції і чому R статус не був включений до аналізу виживаності?

#### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, що висвітлюють найвагоміші аспекти дисертації, оприлюднено

й обговорено на науково-практичних конференціях. Результати, отримані у ході проведення дослідження, висвітлені у: 8 наукових статтях у провідних наукових журналах Scopus та рекомендованих МОН України, отримано 2 патент України на винахід, у матеріалах та тезах конференцій – 9.

Вказане вище, дозволяє визначити, що опубліковані праці автора повною мірою розкривають основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи.

**Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.** Дисертантом особисто визначено основний напрям, мету та завдання дослідження, розроблено план науково-дослідної роботи. Самостійно проведені патентні та інформаційні пошуки, аналіз наукової літератури, визначені методи дослідження.

Дисертант самостійно провів дослідження, збір і аналіз клінічних даних, їх обробку та формування досліджуваних груп. Всі клінічні спостереження та обстеження проведено упродовж виконання дисертаційного дослідження самостійно, з дотриманням протоколу біомедичного дослідження та підписанням поінформованої згоди пацієнта за дизайном, затвердженим біомедичною експертизою. Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних, інструментальних та лабораторних даних, їх оформлення виконані автором самостійно. Спільно з науковим керівником обговорені, узагальнені та сформульовані наукові положення дисертації, оформлені висновки та практичні рекомендації.

**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 Гордійчука М. П. «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу

на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» 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 представлених матеріалах дисертації. Текст наданих дисертаційних матеріалів Гордійчука М. П. є оригінальним.

**Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.** Дисертація Гордійчука М. П. на тему «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» відповідає паспорту наукової спеціальності «Онкологія». Дисертація повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Алгоритм, запропонований в дисертаційній роботі, впроваджений у практичну діяльність у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» та ДНП «Національний інститут раку».

**Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.** Дисертаційна робота Гордійчука М. П. «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, 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»), присвячена актуальній проблемі онкології, є закінченим науковим дослідженням, що містить нові положення і нові науково обґрунтовані результати, які, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – покращити онкологічні результати лікування хворих на рак прямої кишки, шляхом вибору способу сфінктерзберігаючого хірургічного лікування, ранньої діагностики та профілактики неспроможності анастомозу.

Виходячи з актуальності, обсягу та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних,

об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Гордійчука М. П. на тему «Вплив сфінктерзберігаючого хірургічного втручання, неспроможності анастомозу на онкологічні результати лікування раку прямої кишки» відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 19.08.2015 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Гордійчук Микола Прокопович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Онкологія»).

Офіційний опонент:

проректор з наукової роботи та інновацій,  
професор кафедри загальної хірургії №1,  
Національного медичного університету  
імені О.О.Богомольця,  
професор, доктор медичних наук,



  
**Сергій ЗЕМСКОВ**