

ВІДГУК

офіційного опонента,
професора кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії
Інституту післядипломної освіти НМУ ім.О.О.Богомольця,
завідувача науково-клінічним відділенням науково-освітнього центру
«Академія освіти НІР» ДНП «Національний інститут раку»,
доктора медичних наук Лукашенка Андрія Володимировича
на дисертаційну роботу Костишевої Наталії Михайлівни
«Використання ультразвукової еластометрії печінки для контролю виконання
та оцінки ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального
рака», поданої в разову спеціалізовану раду PhD 12443 при ДУ «Національний
науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН
України на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

I. Актуальність обраної теми дисертації

Актуальність дисертаційної роботи визначається високими показниками розповсюдженості колоректального раку (КРР) та пов'язаної з ним летальності. На теперішній час за розповсюдженістю КРР посідає третє місце у структурі злоякісних пухлин після раку молочної залози і легень, а по летальності є другим після раку легень; при цьому захворюваність і смертність від нього мають стійку тенденцію до збільшення (Morgan E. et al., 2022; Siegel R.L. et al., 2023). Однією з причин високої летальності є притаманне захворюванню раннє віддалене метастазування: на момент первинної діагностики приблизно у 20% хворих на КРР виявляють віддалені метастази, третина з яких вражає печінку. Згідно з опублікованими даними, у половини пацієнтів з вперше виявленим КРР метастази в печінку виявлятимуться протягом їхнього подальшого життя. Основним методом лікування метастатичного ураження печінки є хірургічний, але на момент виявлення резекція печінки можлива тільки у 10-15% пацієнтів через наявність множинного білобарного ураження, залучення магістральних судин та проток або наявність серйозної супутньої патології. Впровадження сучасних режимів неoad'ювантної поліхіміотерапії і таргетної терапії моноклональними антитілами дозволило підвищити резектабельність уражень до 50 %, але при цьому зростає також й ймовірність рецидиву. Тому останнім часом все більшу увагу фахівців

пригортають аблятивні методи локального впливу на метастатичні вогнища, спрямовані на незворотне пошкодження всіх життєздатних клітин пухлини. Їх розвиток відбувається в двох напрямках – пошук нових енергій для незворотного впливу на тканин та вдосконалення методів візуалізації для контролю за їх руйнуванням. На теперішній час найбільш відпрацьованою та поширеною серед них є радіочастотна абляція (РЧА), понад 90% якої у світі виконується під контролем сірошкального ультразвукового дослідження, головним недоліком якого є ускладнення візуалізації через пароутворення. Неадекватний контроль за станом краю абляції вважається основною причиною локального рецидивування, частота якого за різними оцінками сягає до 30-40 % (Lee D.H. et al., 2018; Takahashi H., et al., 2020), що потребує здійснення повторних втручань. Підвищенню ефективності РЧА за рахунок використання показників ультразвукової еластометрії в якості контролю за краєм абляції й була присвячена дисертація Н.М.Костилюєвої.

Актуальність дисертації підтверджується здійсненням аспіранткою аналізом наукової літератури в контексті пошуку ефективних критеріїв контролю за краєм абляції, що охопив понад 240 джерел, включаючи статті, монографії та методичні рекомендації.

II. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Костилюєвої Н.М. виконана в рамках продовження науково-дослідних робіт відділу променевої та функціональної діагностики ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України за темами «Розробити та впровадити методи черезшкірної абляції метастатичних уражень печінки у хворих на колоректальний рак» (номер державної реєстрації 0111U009339, термін виконання 2012-2014 рр.) та «Розробити та впровадити малоінвазивний метод лікування первинних та метастатичних уражень печінки з використанням ехоконтрольованої радіочастотної абляції та віртуальної навігації» (номер державної реєстрації 0114U007142, термін виконання 2015-2017 рр.).

III. Новизна дослідження та одержаних результатів

У проведеному дослідженні вперше в експерименті вивчено зміни еластичних властивостей паренхіми печінки під впливом радіочастотної абляції залежно від відстані до електроду та експозиції. Вперше кількісно визначені часові зміни ультразвукової еластичності тканин під впливом РЧА з урахуванням ступеню патоморфозу та визначенням відповідних значень в зоні незворотного пошкодження паренхіми; вперше встановлено що, за умов достатньої тривалості абляції, ці зміни мають різний фазовий характер залежно від відстані до електроду.

В роботі вперше за даними зсувнохвильової еластометрії здійснено систематичне вивчення еластичності печінкових метастазів КРР залежно від їх розміру та локалізації; доведено, що жорсткість печінкових метастазів КРР значно перевищує таку для незміненої паренхіми; між нею та розміром вогнищ виявлено зворотній кореляційний зв'язок. Вперше встановлено, що жорсткість паренхіми печінки у пацієнтів з ознаками стеатозу за даними сірошкальної сонографії вірогідно перевищує таку в пацієнтів з незміненою паренхімою.

В роботі вперше використано кратність зростання модулю жорсткості паренхіми в якості критерію повноти абляції. На основі отриманих результатів розроблений новий спосіб оцінки ефективності РЧА метастатичного раку печінки, який полягає у визначенні модулю жорсткості краю абляції наприкінці процедури та через 1 та 3 доби по її завершенні, та проведений порівняльний аналіз ефективності різних методів контролю за ходом РЧА та оцінки її результатів. Продемонстровано, що використання динаміки модуля жорсткості краю абляції для контролю її повноти дозволяє збільшити первинну ефективність РЧА печінкових метастазів КРР, покращує якість життя хворих та сприяє покращенню результатів лікування.

IV. Теоретичне значення результатів дослідження

Виявлений в експериментальній частині роботи фазовий характер змін еластичності паренхіми печінки під час РЧА залежно від відстані до електроду поглиблює сучасне розуміння процесу втрати життєздатності тканин під впливом

їх термічної абляції та може бути використаним для диференціювання ділянок зворотного та незворотного термічного пошкодження паренхіми не тільки печінки, а й інших паренхіматозних органів.

Важливе значення має запропонований автором підхід визначення кратності зростання жорсткості паренхіми під час термічного впливу, що здатний нівелювати великий розкид вихідних значень жорсткості як окремих зразків печінки, так й різних вогнищ у кількісному значенні. Потребує подальшого вивчення та теоретичного осмислення виявлений в роботі помітний зворотній кореляційний зв'язок між жорсткістю метастазів та їх розміром.

Дисертаційна робота в цілому вдосконалює розуміння про особливості використання аблативних технологій в лікуванні печінкових метастазів КРР, способах контролю стану краю абляції і можливостях та обмеженнях візуалізуючих методів дослідження в цьому процесі. Особливий акцент зроблено на інтеграції сучасних інструментальних методів, таких як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія в процес динамічного спостереження за результатами втручання для компенсації недоліків одного методу можливостями іншого.

V. Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати дослідження мають значне практичне значення для покращення результатів лікування пацієнтів з печінковими метастазами КРР. В роботі доведено, що визначення динаміки модуля жорсткості краю абляції за даними зсувнохвильової еластографії є ефективним методом контролю її повноти, що дозволяє суттєво збільшити первинну ефективність РЧА печінкових метастазів КРР за рахунок подовження часу абляції та загальної тривалості операції, зменшити частоту рецидивування, подовжити медіану без рецидивної та загальної тривалості життя пацієнтів.

Врахування факторів, що мають безпосередній негативний вплив на рецидивування пухлини - локалізація вогнища, його структура та відстань до судин великого діаметру, дозволяє обирати оптимальну трасу при плануванні втручання.

Застосування запропонованої методики дозволяє неінвазивно отримувати дані про стан некротичних процесів в метастазі та по краю абляції а також про ступінь вираженості перифокального гепатиту з отриманням результатів у кількісному вираженні.

VI. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в роботі

Дисертаційна робота Н.М. Костилевої виконана на високому методологічному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження. Обсяг наукового матеріалу є достатнім для обґрунтування положень та висновків, винесених на захист. Ілюстративний матеріал представлений чітко та зрозуміло. Висновки дисертації логічно обґрунтовані та відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Надійність отриманих результатів підтверджена використанням сучасних методів статистичної обробки даних і не викликає сумнівів.

VII. Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення, недоліки дисертації

Дисертаційна робота обсягом 163 сторінки друкованого тексту має класичну структуру оформлення. У ній міститься 14 таблиць та 26 ілюстрацій. Текст написаний правильною літературною мовою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

Суттєвих принципових зауважень щодо написання та оформлення дисертаційної роботи немає. Проте варто відзначити окремі недоліки, які не зменшують цінності проведеного дослідження.

Огляд літератури є переобтяженим через бажання автора надати всебічну інформацію про історію застосування всіх без винятку аблятивних технологій для лікування печінкових метастазів КРР. У деяких розділах зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Існують певні зауваження щодо форматування тексту та малюнків, наприклад, при викладенні клінічного випадку.

Вказані недоліки та зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої роботи і мають в основному дидактичний та технічний характер.

У якості дискусії хотілося б почути від дисертанта відповідь на наступні запитання:

1. Чим Ви можете пояснити відсутність впливу запропонованої Вами методики на віддалені результати лікування (представленої 2-річної виживаності) хворих, порівняно із групою контролю.
2. На скільки УЗД дані, отримані на експериментальних моделях ізольованих органів (печінки свиней) відповідали даним, отриманим в представленому клінічному дослідженні?
3. Чи можливо і доцільно використовувати запропонований Вами спосіб контролю краю абляції в оцінці застосування інших аблятивних технологій та при здійсненні впливу на пухлини інших локалізацій?
4. Чи можна вважати абсолютними протипоказами до виконання РЧА наближеність вогнища до судини великого діаметру?
5. Яким на Вашу думку може бути максимальний розмір метастатичного вогнища, для лікування якого може бути використано РЧА?

VIII. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати дисертації опубліковано у 7 статтях, з яких одна у виданні, що індексовано наукометричною базою Scopus і включено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, доктора філософії МОН України категорії А та у 6 виданнях категорії Б, що відповідає діючим вимогам.

Основні матеріали та положення дисертаційної роботи були представлені на українських та міжнародних наукових заходах у формі усних доповідей:

1. 1 Міжнародна науково-теоретична конференція «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations» - 9 квітня 2021 року, м. Амстердам. Усна доповідь на тему: «Радіочастотна абляція в лікуванні колоректальних метастазів у печінку».

2. XXV з'їзд хірургів України - 18-19 вересня 2025 року, м.Київ. Усна доповідь на тему: «Вивчення впливу радіочастотної абляції метастазів колоректального раку з використанням еластометрії зсувної хвилі на якість життя пацієнтів».

3. X Міжнародна науково-практична «An Integrated Approach to Science Modernization: methods, models and multidisciplinary» - 14 листопада 2025 року, м.Вінниця. Усна доповідь на тему: «Зсувнохвильова еластографія як метод оцінки жорсткості печінкових метастазів колоректального раку».

IX. Практичне втілення результатів дисертаційного дослідження

В результаті проведеного дослідження встановлено, що за умов використання запропонованого способу та критеріїв контролю краю абляції РЧА печінкових метастазів КРР – безпечне та ефективне втручання, що не супроводжується летальністю та важкими некерованими ускладненнями, характеризується значно нижчою частотою післяопераційних ускладнень і коротшою тривалістю перебування в стаціонарі порівняно з резекційними втручаннями, сприяє підвищенню якості життя хворих та зменшенню навантаження на систему охорони здоров'я і заслуговує на впровадження в хірургічну практику. Результати роботи можуть бути використані в практиці загально хірургічних стаціонарів, в програмах підготовки лікарів-хірургів та лікарів-інтернів медичних навчальних закладів. Основні положення дисертаційної роботи впроваджено у наукову та практичну роботу в ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України».

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

Дисертаційна робота Костилюєвої Наталії Михайлівні на тему: «Використання ультразвукової еластометрії печінки для контролю виконання та оцінки ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального раку», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є актуальною та повністю завершеною науковою працею, виконаною на високому методологічному рівні. За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертація

повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12.01.2022 №44 та наказу МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 № 40, які пред'являються до захисту наукового ступеня доктора філософії, а сама дисертантка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

професор кафедри хірургії,
анестезіології та інтенсивної терапії
Інституту післядипломної освіти
НМУ ім.О.О.Богомольця, завідувач
науково-клінічним відділенням
науково-освітнього центру
«Академія освіти НІР»
ДНП «Національний інститут раку»,
доктор медичних наук



Андрій ЛУКАШЕНКО