

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Саричева Леоніда Петровича на дисертаційну роботу Федевича Віталія Степановича на тему: «Застосування молекулярних маркерів для діагностики та прогнозування перебігу раку сечового міхура», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06-урологія.

**Актуальність обраної теми.** Завдяки сучасним методам візуалізації у 70-80% випадків уротеліальний рак сечового міхура (PCM) діагностують на неінвазивних стадіях. Разом з тим, після оперативного лікування рецидивів і прогресування пухлини має місце майже у половини пацієнтів, часто у більш агресивні форми.

За даними молекулярної біології, механізм пухлинного росту клітин пов'язаний з накопиченням генних мутацій. Враховуючи різноманітність причин і комбінацій генетичних порушень для повноцінного прогнозування перебігу PCM окрім стадії та гістологічного варіанту бракує інформації про інші чинники, що визначають клінічну поведінку і біологічну агресивність пухлини.

Вивчення ефективності молекулярних маркерів PCM у діагностиці та прогнозуванні післяопераційного рецидиву стала підставою для виконання дисертаційної роботи.

**Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Рентген-ендоурологічні та інші малоінвазивні методи лікування хворих з патологією сечостатевої системи». Номер державної реєстрації 0113U004542.

**Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертант поставив за мету підвищити ефективність лікування хворих на PCM шляхом удосконалення діагностики та післяопераційного прогнозування на підставі дослідження рівнів молекулярних маркерів – факторів росту ендотелію судин, некрозу пухлин  $\alpha$  та

β.

Робота базується на достатньому за об'ємом клінічному матеріалі - результатах комплексного обстеження та лікування 135 хворих на РСМ, аналізі вітчизняної та зарубіжної літератури, адекватних поставленій меті методах дослідження.

**Значимість одержаних результатів для науки та практики** полягає в тому, що автором доведено високий кореляційний зв'язок між рівнями молекулярних маркерів факторів росту ендотелію судин, некрозу пухлин α та β в сечі хворих на РСМ і ступенем інвазії та біологічної агресивності пухлини. Доведено високу інформативність зазначених молекулярних маркерів у прогнозуванні післяопераційного рецидиву РСМ.

Розроблено діагностично-лікувальний алгоритм із урахуванням рівня зазначених молекулярних маркерів у хворих на РСМ.

**Теоретичне значення результатів дослідження** полягає в науковому обґрунтуванні застосування молекулярних маркерів для діагностики та прогнозування перебігу РСМ.

**Практичне значення результатів дослідження.** Визначено інформативність молекулярних маркерів у сечі в прогнозуванні локального рецидиву після ТУР сечового міхура. Встановлено, що показники зазначених молекулярних маркерів після внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії РСМ зменшується пропорційно до цитостатичного та протирецидивного ефектів.

#### **Оцінка змісту та якості оформлення дисертаційної роботи.**

Основний зміст дисертації викладений на 149 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, результатів власних досліджень, заключного аналізу, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 25 таблицями і 23 рисунками. Список використаної літератури складається із 135 джерел (31 кирилицею, 104 латиницею).

У вступі розкрита сутність і сучасний стан проблеми, обґрунтовано доцільність, сформульовано мету і завдання дослідження.

Аналіз джерел інформації свідчить про складність проблеми РСМ. Методом вибору оперативного лікування уротеліального раку є ТУР сечового міхура. Однак рецидиви протягом найближчих 5 років розвиваються у 60-70% хворих. У частини пацієнтів пухлина стає інвазивною або має нижчу ступінь диференціювання. Аналізуючи перспективу використання молекулярних маркерів у хворих на РСМ, дисертант акцентує увагу на суперечливості дані відносно їх ефективності та доцільності широкого застосування в клінічній практиці. Вищезазначене зумовило напрямок дослідження.

Розділ 2 характеризує матеріали і методи дослідження. Методики загальноклінічних, ультразвукових, рентгенологічних, морфологічних, інструментальних та молекулярних досліджень сучасні. Детально описані особливості забору матеріалу та окремі етапи молекулярної діагностики. Багатофакторний аналіз із залученням сучасних методів математичної статистики дозволив підтвердити достовірність одержаних результатів.

Розділ 3 висвітлює діагностичну роль молекулярних маркерів у хворих на РСМ. За результатами ретроспективного клініко-статистичного аналізу встановлено високий кореляційний зв'язок між рівнем молекулярних маркерів і ступенем інвазії та біологічної агресивністю пухлини. Доведена можливість застосування факторів росту ендотелію судин, некрозу пухлин  $\alpha$  та  $\beta$  для скринінгу РСМ. Підвищення вихідного рівня фактору росту ендотелію судин вдвічі в порівнянні з показником здорових осіб достовірно вказує на високий ризик рецидиву пухлини в післяопераційному періоді, що на думку автора свідчить на користь цистектомії замість ТУР сечового міхура. Виявлена залежність ефективності внутрішньоміхурової БЦЖ-терапії від рівню молекулярних маркерів. Розроблено діагностично-лікувальний алгоритм, який дозволяє оптимізувати лікувальну тактику при новоутвореннях сечового міхура.

Останній розділ узагальнює отримані результати в контексті з даними літератури.

Висновки та практичні рекомендації аргументовані, логічно витікають із змісту роботи, підтверджені статистичними даними, відповідають меті і

завданням дослідження.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За темою дисертації опубліковано 13 друкованих робіт, у тому числі 9 статей у спеціалізованих наукових виданнях, з яких 9 – у виданнях, що входять до наукометричних баз даних, 4 статті – одноосібно, 1 стаття – у закордонному виданні, 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Рекомендації щодо впровадження результатів дослідження.** Результати наукового дослідження дозволяють підвищити ефективність лікування хворих на рак сечового міхура і рекомендуються для впровадження у клінічну практику та навчальний процес у медичних вузах та післядипломній підготовці лікарів-урологів і онкологів.

#### **Зауваження до дисертаційної роботи.**

За своєю актуальністю та науковою новизною, яка полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на рак сечового міхура, оригінальним дизайном дослідження та манерою викладення матеріалу робота складає гарне враження.

Принципових зауважень немає. При цьому слід зазначити, що деякі розділи власних досліджень перевантажені цифровим матеріалом, що ускладнює його сприйняття, мають місце поодинокі редакторські огріхи. Однак, вищезазначене не впливає на високу оцінку роботи в цілому.

У порядку дискусії виникають запитання:

1. Враховуючи, що середній вік хворих на РСМ перевищував 50 років, чи не впливали, на показники прогностичних маркерів, які мають широкий спектр біологічної активності, супутні захворювання - цукровий діабет, виразкова хвороба, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, якщо такі мали місце?

2. Чи не впливають, на Ваш погляд, на показники запропонованих молекулярних маркерів, які реагують на різні фактори біологічної активності, сам факт і об'єм оперативного втручання, інфекція сечового міхура?

3. На скільки, на Вашу думку, коректним є висновок 4, відносно вибору хірургічної тактики на користь цистектомії на підставі підвищення вихідного

рівня фактору росту ендотелію судин вдвічі в порівнянні з показником здорових осіб, без урахування інших ознак пухлини, таких як повторний рецидив, мультифокальність, відсутність відповіді на хіміотерапію, тощо?

### Висновок

Дисертаційна робота Федевича Віталія Степановича на тему «Застосування молекулярних маркерів для діагностики та прогнозування перебігу раку сечового міхура» є закінченим науковим дослідженням, що характеризується науковою новизною та сучасним підходом до реалізації складної задачі урології - підвищення ефективності лікування хворих на рак сечового міхура. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичним значенням та практичною спрямованістю дисертаційна робота повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів...», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.15 р., які ставляться до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Завідувач кафедри урології з судовою медициною  
Вищого державного навчального закладу України  
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

Л.П. Саричев

