

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професорки Ухаль Олени Михайлівни на дисертаційну роботу Хареби Геннадія Геннадійовича на тему «Обґрунтування органозберігаючої хірургічної стратегії у пацієнтів зі складними пухлинами нирок» представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.06 - урологія

Актуальність обраної теми дисертації.

Проблема лікування пухлин нирок є доволі актуальною. Рак нирки посідає третє місце серед найбільш частих новоутворень сечостатевих органів, при цьому пухлини нирки становлять близько 3% усіх новоутворень дорослої людини. За останні два десятиліття захворюваність на рак нирки зросла приблизно на 2%, як у всьому світі, так і в Європі.

Хірургічне лікування – основний вид терапії пацієнтів з нирково-клітинним раком, а сучасною тенденцією в лікуванні пухлин нирок є широке впровадження органозберігаючої хірургії. На сьогоднішній день резекція нирки застосовується так само часто, як і радикальна нефректомія навіть у пацієнтів з нормальною функцією іншої нирки. Органозберігаюча хірургія заслужено отримала поширення завдяки здатності краще зберігати функцію нирок, тим самим потенційно знижуючи ризик розвитку серцево-судинних розладів. Тому у пацієнтів із наявними хронічними хворобами нирок цей метод хірургічного лікування є пріоритетним.

Органозберігаюче лікування пацієнтів зі злякисними пухлинами нирок, які мають складні характеристики для виконання резекції нирки, є одним з найбільш складних завдань, оскільки стратегія лікування таких хворих досі остаточно не вирішена, а вибір метода лікування є джерелом наукових дебатів.

В той же час, оцінка технічної можливості та доцільність проведення органозберігаючої хірургії, складність операції та оцінка ризиків хірургічного втручання часто є суб'єктивною. Застосування об'єктивних методик запобігає суб'єктивності оцінки хірургічної ситуації, що в підсумку поліпшує результати

хірургічного лікування. Особливо це стосується пухлин які мають характеристики, що ускладнюють збереження органу. Тому робота по удосконаленню тактики хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами нирок є безперечно важливою.

Таким чином робота Хареби Геннадія Геннадійовича яка, присвячена поліпшенню лікування хворих на рак нирок шляхом розробки оптимальної органозберігаючої хірургічної тактики допомоги для пацієнтів з цією патологією разом з розробкою та впровадженням в медичну практику нових технологій лікування, є безсумнівно актуальною і важливою для сучасної урології.

Мету роботи досягнута, вона є безперечно актуальною і за результатами передбачає поліпшення ефективності лікування хворих на рак нирок.

Методи дослідження є сучасними, достатніми для виконання поставлених задач та повністю їм відповідають. Наукові висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на результатах сучасних методів досліджень, що використовувались: клініко-лабораторних, біохімічних, променевих, патоморфологічних, статистичних. Достовірність результатів, що одержані у роботі, підтверджується сучасним статистичним аналізом (дисперсійним, дискримінантним, методами Каплана-Мейера, Манн-Уїтні).

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукового напрямку кафедральних досліджень «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок з використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень» (№ держреєстрації 0116U004991).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційній роботі автором представлено ефективність та безпечність застосування органозберігаючої хірургії при злоякісних

новоутвореннях нирок, що мають характеристики які ускладнюють органозбереження, а саме: розміром більше 7 см, мультифокальних пухлинах, новоутвореннях з повністю інтратренальним розташуванням, інвазією пухлини в нирковий синус, у пацієнтів з абсолютними або елективними показаннями, а також залежно від віку хворих та їхнього загального стану. В результаті обґрунтовано та визначено показання до органозберігаючої хірургії при цих видах складних пухлин.

Дисертантом вивчено ефективність, безпечність та науково обґрунтовано можливість виконання органозберігаючих хірургічних втручань при нирково-клітинному раку, що поширюється в ниркову та нижню порожнисту вену.

Розроблено хірургічну техніку органозберігаючої хірургії з видаленням пухлин, що поширюються в венозну систему нирки, з використанням інтратренальної та екстратренальної тромбектомії. Представлено нові дані щодо онкологічних результатів цих операцій.

У роботі автором продемонстровано результати хірургічного лікування пацієнтів з локальним рецидивом після органозберігаючих операцій. Обґрунтовано можливість проведення та визначено показання до повторної органозберігаючої операції при локальному рецидиві пухлини.

У дисертаційній роботі вивчено ефективність і безпечність застосування екстракорпоральної органозберігаючої хірургії з аутотрансплантацією нирки, а також органозберігаючої хірургії пухлин нирок, що виконується *in situ* в умовах гіпотермічної перфузії нирки.

За результатами дослідження вивчено прогностичні фактори складності операцій, виникнення інтра- та післяопераційних ускладнень, локального рецидиву, метастазування, виживаності пацієнтів при органозберігаючому хірургічному лікуванні пухлин нирок.

Розроблено нову шкалу оцінювання складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок (STORMS), яка враховує оригінальні критерії, що

раніше не використовувалися в нефрометричних системах. Автором на основі проспективного дослідження доведено ефективність цієї шкали. В результаті розроблено хірургічну стратегію використання органозберігаючих операцій залежно від складності пухлин нирок і стану пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення роботи полягає в тому, що застосування розробленої органозберігаючої хірургічної тактики лікування пацієнтів з пухлинами нирок поліпшує результати лікування таких хворих. Стандартизування лікування хворих на злоякісні новоутворення, зокрема пухлин нирок, є безумовно важливим і актуальним. Практичне використання розробленої шкали оцінки складності операції дозволяє визначитися зі складністю пухлини для органозберігаючої хірургії, обрати оптимальний метод лікування пацієнта та зберегти ниркову функцію.

Впровадження результатів дослідження дозволить знизити економічне навантаження на систему охорони здоров'я за рахунок зменшення кількості пацієнтів з вираженою хронічною нирковою недостатністю. Особливо це важливо в сучасних умовах України на тлі існуючих проблем розвитку трансплантації та замісної терапії ниркової недостатності.

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

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є обґрунтованими та достовірними тому, що дослідження проводилося на достатній кількості клінічного матеріалу. Дисертаційна робота виконана на базі закладу який має величезний досвід хірургічного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями нирок – всього 3477 операцій. З них, за останні 10 років, було виконано 1027 органозберігаючих операцій, з яких в основу групи дослідження дисертації увійшли результати лікування 701 пацієнта, а також 64 пацієнта – в групу проспективного дослідження.

У дисертаційній роботі для аналізу було використано достатню кількість літературних джерел.

Дослідження та лікування проводилася згідно існуючих вітчизняних та міжнародних норм і правил біоетики. Було застосовано комплекс сучасних методів, що є адекватними поставленим задачам. Результати роботи документовані, цифрові дані грамотно статистично оброблені за допомогою відповідних програм статистичного аналізу з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень, а висновки є обґрунтованими та логічно впливають з результатів роботи.

Дисертаційну роботу проведено з залученням сучасних інформативних методів дослідження та детальної математичної обробки, що дозволило дисертанту обґрунтувати низку положень, які мають важливе теоретичне та практичне значення.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 361 сторінках машинописного друкованого тексту. Список використаних наукових джерел містить 287 джерел, у тому числі 53 – кирилицею, 234 – латиницею. Роботу написано літературною українською мовою. Дисертацію проілюстровано 51 таблицями, 84 рисунками. Таблиці і графічні рисунки є змістовними, що полегшує сприйняття тексту дисертаційної роботи.

Роботу побудовано з дотриманням відповідних вимог за традиційним планом, який складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 7 розділів власних досліджень, узагальнення і аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури.

Розділ «Вступ» присвячений актуальності дослідження, науковій новизні і практичній значимості. У роботі чітко складена мета та сформульовані відповідні задачі, які в результаті адекватно вирішилися.

В **«Огляді літератури»** проведений глибокий аналіз інформаційних ресурсів, що стосується органозберігаючого лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями нирок. Це дозволило автору визначитися з напрямком дисертаційної роботи та виявити невирішені питання цієї проблеми. Продемонстровано сучасний погляд на стан органозберігаючого лікування хворих зі «складними» для органозбереження пухлинами нирок.

Ознайомлення з цим розділом вказує на достатню обізнаність автора у проблемних питаннях роботи, глибокий аналіз дисертантом літературних джерел. Огляд літератури є систематизованим, відповідає темі роботи та містить інформацію про необхідність проведення дослідження.

У 2 розділі **«Матеріали і методи дослідження»** докладно продемонстровано оригінальний дизайн та методи дослідження, методики хірургічного лікування хворих, що використовував автор. Кожен етап роботи базується на репрезентативному клінічному матеріалі та відповідному методичному забезпеченні роботи. Всі дані роботи опрацьовано сучасними статистичними методами, що доводить їх достовірність.

Розділ 3 **«Органозберігаюча хірургія складних пухлин нирок»** містить в собі 5 підрозділів, що присвячені хірургії пухлин, що є найбільш складними до органозбереження. Результати власних досліджень узгоджені із задачами, є змістовними, переконливими, насичені змістовним клінічним матеріалом та добре ілюстровані, що переконливо демонструє складність подібних оперативних втручань.

Розділ 4 **«Трансплантаційні технології в органозберігаючій хірургії пухлин нирок»** присвячено демонстрації можливостей застосування екстракорпоральної операції з видалення пухлини з подальшою аутотрансплантацією нирки, та резекції нирки в умовах гіпотермічної перфузії *in situ*. У розділі представлено результати застосування цих дуже складних та рідкісних операцій та визначено, що незважаючи на їх технічну складність та високу частоту ускладнень, вони є ефективними при лікуванні хворих з

пухлинами, що є дуже складними до органозбереження і можуть використовуватися лише при наявності абсолютних показань до збереження нирки.

Також автор показав, що основними перевагами органозберігаючої хірургії пухлин нирок *in situ* в умовах гіпотермічної перфузії є адекватна визуалізація зони резекції, безкровне операційне поле і можливість безпечної ниркової ішемії до 120 хвилин без суттєвого зниження ниркової функції. Було зроблено висновок, що ця методика є альтернативою екстракорпоральної операції і може застосовуватися у окремих, добре відібраних пацієнтів зі складними пухлинами нирок за імперативними показаннями.

У Розділі 5 «**Фактори складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок**» дисертант, на основі достовірного статистичного аналізу, оцінив ступінь важливості критеріїв пухлини та характеристики пацієнта, що ускладнюють органозберігаюче лікування. Автором, на основі порівняльного дослідження результатів лікування пацієнтів, було визначено перелік параметрів пухлини, що суттєво ускладнюють технічне виконання органозберігаючої операції, а також ті фактори, що суттєво збільшують ризик післяопераційних ускладнень.

У розділі 6 «**Онкологічні результати органозберігаючої хірургії пухлин нирок**» автор докладно представив віддалені онкологічні результати лікування пацієнтів зі «складними» пухлинами нирок. Дослідження містить вичерпну та достовірну інформацію про основні онкологічні показники лікування: загальну, канцер-специфічну та канцер-неспецифічну смертність, частоту локальних рецидивів та частоту метастазування раку нирки, а також результати 5-річної загальної та 5-річної вільної від прогресії виживаності після органозберігаючих операцій у пацієнтів з пухлинами нирок різного ступеня складності.

Також дисертантом на основі статистичного порівняльного аналізу було визначено прогностичний вплив характеристик пухлини та пацієнта на основні онкологічні результати лікування.

У розділі 7 «Ускладнення органозберігаючої хірургії пухлин нирок» здобувач на основі порівняльного статистичного аналізу дослідив основні ускладнення органозберігаючої хірургії пухлин нирок. Це дослідження дозволило визначити прогностичне значення характеристик пухлини та пацієнта на кількість ускладнень.

Розділ 8 «Оцінка складності органозберігаючої хірургії пухлин нирок» присвячений розробці власної оригінальної системи оцінки складності органозберігаючих операції, аналізу її ефективності та розробці ефективної тактики хірургічного лікування хворих. Дослідження показало, розроблена система оцінки, є ефективним методом прогнозування складності операції, що дозволило на її основі сформулювати алгоритм вибору методу лікування пацієнтів з пухлинами нирок.

Заключний розділ містить аналіз та узагальнення результатів дослідження який викладений логічно і послідовно.

Висновки дисертаційної роботи відповідають поставленим меті та завданням, є чітко сформульованими, логічно впливають з результатів дослідження. Вони в повній мірі відображають результати дисертаційної роботи Хареби Г.Г.

Зауваження до змісту дисертаційної роботи

Принципових зауважень до дисертаційній роботі не маю. Однак, при ознайомленні з даним дослідженням у мене виникли наступні запитання до автора:

- В рекомендаціях Європейської асоціації урологів не йдеться про виконання органозберігаючої операції при наявності «пухлинного тромбу». У зв'язку з цим, поясніть висновок дисертації №2, в якому Ви стверджуєте, що така операція є можливою.

– При застосуванні методики екстракорпорального видалення пухлини нирки з аутотрансплантацією, які технічні складнощі Вам траплялися найчастіше?

Висновок. Дисертаційна робота Хареби Геннадія Геннадійовича на тему «Обґрунтування органозберігаючої хірургічної стратегії у пацієнтів зі складними пухлинами нирок» є закінченим самостійним науковим дослідженням, у якому міститься нове вирішення актуальної проблеми онкоурології – підвищення якості лікування хворих на рак нирок шляхом розроблення оптимальної органозберігаючої хірургічної тактики і формування ефективних алгоритмів допомоги для пацієнтів з цією патологією.

За обсягом клінічного матеріалу, методологією дослідження, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладення принципових наукових положень, науковою новизною, теоретичним і вагомим практичним значенням отриманих результатів, змістом, обсягом та оформленням дисертація повною мірою відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. та №656 від 19.08.15 р., що пред'являються до дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «урологія».

Професорка кафедри урології та нефрології

Одеського національного медичного

університету МОЗ України,

д. мед. н., проф.

О.М.УХАЛЬ

Підпис проф. О. М. Ухаль засвідчую.

Вчений секретар Одеського національного

медичного університету МОЗ України

д.м.н., проф.

О.Л. Аппельханс

