

## **РЕЦЕНЗІЯ**

кандидата медичних наук, доцента кафедри хірургії № 2

Одеського національного медичного університету

**Бородаєва Ігоря Євгеновича** на дисертаційну роботу

Квашніної Анастасії Андріївни

«Діагностика, прогнозування та профілактика післяопераційних перитонеальних спайок у дітей» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 222 «Медицина» за спеціальністю 14.01.09 «Дитяча хірургія».

### **Актуальність теми дисертації.**

Незважаючи на значний прогрес у дослідженні патогенезу післяопераційного спайкоутворення, впровадження сучасних хірургічних технологій та матеріалів, післяопераційні перитонеальні спайки (ППС) лишаються невирішеною проблемою хірургії по наступний час. У педіатричній практиці, клінічні наслідки ППС мають особливе значення, у зв'язку зі збільшенням обсягу та складностю втручань у дитячій хірургії, а також схильністю до спайкоутворення у дитячому віці в наслідок активності обмінних процесів у сполучній тканині. З іншого боку, саме до лікування дітей існують найвищі вимоги щодо необхідності не лише у ліквідації існуючої патології, а й у повноцінній реабілітації та відновленні повноцінного рівня життя дитини у подальшому. Слід зазначити також відсутність універсальних клінічно орієнтованих підходів щодо прогнозування, діагностики, лікування й профілактики спайкоутворення, оскільки багато питань лишаються спірними і, безумовно, потребують подальшого вивчення та аналізу.

Згідно до наявних на сьогодні даних, ефективним способом інтраопераційної профілактики можна вважати застосування при виконанні оперативного втручання бар'єрних засобів у вигляди гелів та мембрани. Проте наявні докази не є достатніми та однозначними і потребують накопичення подальшого досвіду. Зокрема неясними є можливості вказаних методів у

дитячій хірургії, а також безпека та ефективність цих засобів в умовах інфікування.

Слід також відзначити різноплановість різних етапів дисертаційного дослідження, яке при цьому являє цілісну та послідовну роботу, у якому кожен етап робить внесок у розв'язання поставлених завдань та логічно пов'язаний із наступним етапом дослідження.

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

Дисертація виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету МОЗ України. Вона є фрагментом НДР кафедри дитячої хірургії «Особливості перебігу хірургічних захворювань у дітей з диспластичним синдром», № Держреєстрації 0118U007313.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Дисертаційна робота Квашніної А. А. є закінченим та самостійним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати. В дисертаційній роботі наведено розв'язання актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності діагностики і профілактики післяопераційних перitoneальних спайок у дітей шляхом визначення фено- типових особливостей та прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення. Також велику практичну цінність являє вивчення безпеки та ефективності антиадгезивних гелів як при асептичному так і при інфікованому перитоніті.

Висновки роботи достовірні, обґрунтовані, мають теоретичне та практичне значення і випливають із результатів проведених досліджень. Всі результати роботи документовані, цифрові дані статистично оброблені, їх об'єктивність не викликає сумнівів. Достовірність висновків досягнута завдяки використанню сучасних методик статистичної обробки інформації, у тому числі методів багатовимірної статистики.

## **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

У роботі проведено детальний аналіз актуального стану проблеми післяопераційного спайкоутворення у дітей, особливостей виникнення, клінічного перебігу, діагностики та лікування післяопераційних перитонеальних спайок у дітей з хірургічною патологією органів черевної порожнини. Автором вперше на підставі вивчення клінічного матеріалу, було визначено провідні клініко-лабораторні ознаки, які корелюють з наявністю странгуляційного характеру непрохідності, і, відповідно, є показанням до раннього хірургічного лікування. Набули подальшого наукового вивчення патогенетичні основи післяопераційного адгезіогенезу та розроблено спосіб експериментального моделювання післяопераційних спайок. На підставі проведеного експериментального дослідження вперше в Україні було розроблено та науково обґрунтовано оптимальний спосіб застосування антиадгезивних гелів на основі полімеризованого гіалуронату натрію у клінічній практиці, як в асептичних умовах, так і при наявності інтраабдомінальної інфекції з подальшою оцінкою клінічної ефективності запропонованої методики.

Практично значні результати, було отримано при розробці способів прогнозування післяопераційної злукової кишкової непрохідності та вивчення індивідуальних факторів ризику. Зокрема вперше, на підставі аналізу клініко-анамнестичних особливостей перебігу первинного захворювання було визначено провідні фактори ризику та розроблено спосіб прогнозування післяопераційної спайкової кишкової непрохідності у дітей з апендикулярним перитонітом за допомогою логістичної регресії. Вперше визначено прогностичну цінність генотипового поліморфізму гену *N*-арилакетилтрансферази-2 та виразності стигм сполучнотканинної дисплазії у прогнозуванні індивідуального ризику надмірного післяопераційного спайкоутворення. Вперше на основі вивчення безпосередніх, найближчих та віддалених результатів, було продемонстровано безпечності інтраопераційного застосування антиадгезивних гелів на основі гіалуронату натрію у дітей з

гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини та їх ефективність у профілактиці як первинного спайкоутворення, так і після проведеного адгезіолізису.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

Для практичної охорони здоров'я має значення розроблений метод прогнозування розвитку СКН із застосуванням логістичної регресії, а також вивчено значення гено- та фенотипових ознак, асоційованих із підвищеним індивідуальним ризиком надмірного післяопераційного спайкоутворення. Отримані результати дозволяють виділити дітей з групи ризику та відповідно оптимізувати лікувальну та превентивну тактику. Що приводить до зменшення ризику післяопераційної СКН, шляхом модифікації факторів, що мають зв'язок із розвитком цього ускладнення.

Велике практичне значення має визначення провідних факторів, асоційованих зі странгуляційним характером непрохідності. Наявність вказаних ознак дозволяє виділити групу хворих, що потребують термінового хірургічного лікування, та, з іншого боку, виділити категорію пацієнтів, лікування яких може бути безпечно розпочато з консервативних заходів.

Запропонований спосіб інтраопераційної профілактики утворення післяопераційних спайок очеревини, є ефективним та безпечним способом як первинної профілактики утворення ППС, так і профілактики формування спайок *de novo* після адгезіолізису (патент України на корисну модель № 138302 від 25.11.2019). Впровадження цього способу не має негативного впливу на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду, навіть у пацієнтів з перитонітом та дозволяє покращити безпосередні та віддалені результати лікування дітей з гострою хірургічною патологією та зменшити кількість повторних госпіталізацій з приводу післяопераційної спайкової непрохідності.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР (ООДКЛ), викладацьку

та лікувальну роботу кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових праць, із них 17 статей – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті – у зарубіжному виданні, яке включено до міжнародних каталогів наукових видань і наукометричних баз, у тому числі 3 статті – у виданні, індексованому в наукометричній базі SCOPUS та Web of science, 11 тез – у матеріалах наукових конгресів та конференцій; 1 Патент України на корисну модель. В публікаціях достатньо повно висвітлені всі розділи дисертації, їхні положення та висновки.

### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота Квашніної А. А. виконана та побудована відповідно до загальноприйнятої форми у відповідності до вимог МОН України. Дисертація викладена на 287 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел. Список літератури містить 277 джерел, з них – 83 кирилицею, 194 – латиницею. Робота ілюстрована 37 таблицями та 58 рисунками.

У вступі наведено актуальність дослідження, наукова та практична новизна дослідження, сформульовано мету, завдання дослідження, наведено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету на якій виконувалась робота.

Розділ «Огляд літератури» складається з 5 підрозділів, викладених на 33 сторінках друкованого тексту. Розділ включає сучасні дані щодо етіопатогенезу, факторів ризику та діагностики післяопераційних інтраабдомінальних спайок у дітей. Детально висвітлені сучасні можливості профілактики спайкоутворення відповідно до етапів патогенезу та способи інтраопераційної профілактики спираючись на сучасні дані значної кількості вітчизняних та зарубіжних наукових джерел. Автор демонструє широку

обізнаність у сучасному стані питань, що стосуються етіопатогенезу, прогнозування та профілактики післяопераційних перитонеальних спайок.

Розділ «Матеріал і методи досліджень» викладений на 21 сторінці, містить інформацію про загальний дизайн дисертаційного дослідження, яка відображує структуру дослідження та взаємозв'язок різних етапів роботи. Також детально пояснено склад груп, що входили в дослідження, принципи їх формування, загально-клінічні та інструментальні характеристики груп хворих, особливості експериментального та морфологічного дослідження. Детально описані використані методики проведених молекулярно-генетичних досліджень та статистичного аналізу.

Розділ «Експериментальні дослідження», написаний на 23 сторінках, наведено розроблену методику моделювання післяопераційних спайок, розподіл експериментального матеріалу по групах, а також методику вивчення найбільш доцільного способу застосування антиадгезивного гелю як в асептичних умовах так і при перитоніті. Наведено результати макроскопічної оцінки та патоморфологічного дослідження, результати статистичного аналізу отриманих даних та ілюстративний фотоматеріал. Виявлено, що аплікація гелю гіалуронату натрію у концентрації 10 мг/мл на ділянки перитонеального пошкодження є найбільш ефективним способом профілактики (U-критерій 4,0;  $p<0,05$ ) у той час, як застосування гелю у меншій концентрації ефективно лише при інстиляції великої кількості засобу (U-критерій 6,5;  $p<0,05$ ), а при локальному нанесенні не демонструє статистично значимих відмінностей (U-критерій 12,0;  $p>0,05$ ). Отримані в експерименті дані були використані автором для подальшої розробки способу інтраопераційної профілактики у клінічній практиці. За матеріалами проведених експериментальних досліджень отримано патент України на корисну модель.

Розділ «Особливості виникнення та клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності у дітей» являє собою детальний аналіз актуального стану проблеми післяопераційного спайкоутворення у практиці дитячого хірурга. Проаналізовано особливості виникнення та клінічного перебігу СКН;

інформативність даних лабораторних та інструментальних методів обстеження та їх особливості в залежності від віку дитини та інтраопераційної картини. Також проаналізовано принципи лікування дітей з СКН. Наведено велику кількість ілюстративного матеріалу, клінічних прикладів. На основі проведеного аналізу інформативності різних методів обстеження, автором запропоновано діагностичний алгоритм, що дозволяє оптимізувати процес прийняття клінічних рішень при менеджменті СКН у дітей.

Розділ «Прогнозування інтраабдомінального спайкоутворення» наведено розроблені способи прогнозування та оцінки індивідуального ризику розвитку післяопераційної СКН у дітей. Розроблена математична модель прогнозування СКН у дітей з перитонітом з використанням методу логістичної регресії. Площа під ROC-кривою склала AUC 0,796, що свідчило про «дуже добру» роботу прогностичної моделі. Також проаналізовано фактори асоційовані із странгуляцією у дітей зі спайковою кишковою непрохідністю. Наявність таких ознак, як: ажіотована поведінка дитини ( $p=0,022$ ), тахікардія ( $p=0,015$ ), фебрильна лихоманка ( $p=0,048$ ), позитивні симптоми подразнення очеревини при первинному огляді ( $p\leq 0,001$ ), наявність гіперлейкоцитозу ( $p=0,04$ ), статистично пов'язані із наявністю странгуляції. Високу інформативність у предикції странгуляції має визначення вільної рідини у череві при УЗД ( $p\leq 0,001$ ) та потовщення стінки кишки  $\geq 3$  мм ( $p=0,012$ ). При цьому сильний кореляційний зв'язок з наявністю странгуляції ( $\chi^2=49,948$ ;  $p\leq 0,001$ ) демонструє одночасне визначення двох з зазначених ознак у дитини з СКН, що відповідно є клінічним обґрунтуванням активної лікувальної тактики у таких пацієнтів. Також вивчена прогностична цінність стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини та визначення генотипу ацетилювання при оцінці індивідуального ризику післяопераційної СКН у дітей.

Розділ «Результати застосування гелю на основі гіалуронату натрію для інтраопераційної профілактики спайкоутворення у дітей» викладений на 26 сторінці тексту та відображає результати двох серій проспективного обserваційного клінічного дослідження. У ході дослідження вивчено

ефективність та безпека застосування запропонованого способу профілактики інтраабдомінального спайкоутворення шляхом інтраопераційного використання ААГ на основі гіалуронату натрію як для первинної профілактики, так і після проведеного адгезіолізису. Інтраопераційне використання ААГ у дітей з АП забезпечило «добрий» безпосередній результат достовірно вдвічі частіше у пацієнтів ОГ<sub>1</sub> – у 74,2 %, тоді як у хворих КГ<sub>1</sub> «добрий» результат був тільки у 38,7 % випадків; «незадовільний» безпосередній результат відзначено тільки у 6,5 % дітей ОГ<sub>1</sub>, тимчасом як в КГ<sub>1</sub> спостерігався майже у 16,1 % випадків. Також вдається досягти статистично значиме зменшення сонографічних ознак спайкового процесу та частоти повторних ушпитальень та релапаротомії.

Розділ «Узагальнення отриманих результатів» сумовані основні результати дисертаційного дослідження. Дисертаційна робота є завершеним та самостійним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати. У дисертаційній роботі наведено розв'язання актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності діагностики і профілактики післяопераційних перитонеальних спайок у дітей шляхом визначення фено- та генотипових особливостей та прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення.

Список літератури містить достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел, відповідних років видання.

#### **Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.**

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації дисертації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина» за спеціальністю 14.01.09 «Дитяча хірургія».

#### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дослідження Квашніної Анастасії Андріївни, які представлені в дисертації та наукових публікаціях можуть бути рекомендовані до

використання у навчальній та науковій роботі теоретичних та клінічних кафедр та у практичній діяльності лікувально-профілактичних закладів України.

### **Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Кващенкої Анастасії Андріївни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті, вирішує актуальне питання сучасної хірургії.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, в процесі рецензування виникли деякі зауваження, які суттєво не впливають на якість роботи, але:

1. Скоротити ввідні частини до розділів 3-6, оскільки частково дублюється інформація неведена у вступній частині та огляді літератури.
2. Навести детальний опис запропонованого способу інтраопераційної профілактики у тексті роботи, бажано з ілюстративним матеріалом.

В процесі аналізу роботи виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Чи є принципова різниця у методах оперативного втручання та профілактичних заходах при спайкоутворенні за умов асептичного та інфікованого перитоніту за пропонованою методикою?
2. Ваше ставлення до проведення методики закритої інкубації кишечнику при СКН в умовах методики профілактики з введенням гелів?
3. Чи є особливості застосування запропонованого способу профілактики при лапароскопічних втручаннях?

### **Висновок.**

Дисертаційна робота Кващенкої Анастасії Андріївни на тему «Діагностика, прогнозування та профілактика післяопераційних перитонеальних спайок у дітей», що подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров’я» за спеціальністю 222 «Медицина» за спеціальністю 14.01.09 «Дитяча хірургія» є завершеною науковою працею, що має наукову новизну та практичну значимість, вирішує актуальне завдання, а саме –

підвищення ефективності діагностики і профілактики перитонеальних спайок у дітей із запальними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини шляхом визначення фено- та генотипових особливостей та прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення. Основні та проміжні результати дослідження оприлюднені в наукових публікаціях та впроваджуються у клінічній практиці, ознак порушення академічної добросередньота в роботі немає. Таким чином, дисертаційна робота Квашніної Анастасії Андріївни повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 6-8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022, відносно дисертаций на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» за спеціальністю 14.01.09 «Дитяча хірургія», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

**Офіційний рецензент:**

Доцент кафедри хірургії № 2

Одесського національного медичного  
університету, кандидат медичних наук

