

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора, доктора медичних наук, професора кафедри дитячої хірургії

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Притули Василя Петровича на дисертаційну роботу

Квашніної Анастасії Андріївни «ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ СПАЙОК У ДІТЕЙ», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Одеського національного медичного університету, що утворена наказом Вченої ради Одеського національного медичного університету МОЗ України від 31.01.2022 р. № 55-о для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційне дослідження Квашніної А.А. присвячено надзвичайно важливому питанню абдомінальної хірургії – післяопераційному спайкоутворенню. Успіхи останніх років у вивченні патогенезу та профілактики злукового процесу та впровадження мініінвазивних хірургічних технік, на жаль, принципово не вплинули на розв'язання цієї проблеми в цілому. Післяопераційні спайки зберігають значну вагу у структурі як безпосередніх післяопераційних ускладнень, так і віддалених наслідків. Згідно до сучасних літературних даних, у педіатричній практиці близько 5% пацієнтів потребують стаціонарного лікування з приводу післяопераційної спайкової кишкової непрохідності, при цьому після втручання на тонкій кишці це ускладнення розвивається найчастіше – у кожній 10-ї дитини. До 60% усіх релапаротомій у дитячому віці виконується із приводу гострої кишкової непрохідності, зумовленої спайками. Крім того, до 7% пацієнтів мають рецидивний перебіг спайкової кишкової непрохідності, що потребує повторних госпіталізацій та релапаротомій і значно знижує якість життя дитини. Також спайкоутворення призводить до хронічних порушень травлення та больових синдромів, що є особливо небажаним у педіатричній практиці, з оглядом на

особливо високі вимоги до повноцінної реабілітації та відновлення якості життя хворих.

Важливим для практикуючих хірургів є визначення факторів ризику та розробка надійних способів прогнозування розвитку спайкозалежних ускладнень. По-перше, якщо визначені фактори є потенційно модифікованими, то це вже на етапі обстеження або передопераційної підготовки надає лікарю змогу зменшити індивідуальний ризик свого пацієнта. По-друге, визначення пацієнтів з високим індивідуальним ризиком надмірного спайкоутворення дає можливість оптимізувати лікувальну тактику та виявити хворих, у яких є доцільним застосування доступних протиспайкових засобів, або надати перевагу мініінвазивному, а у деяких випадках - навіть консервативному лікуванню.

Також значний вклад у проблему надмірного формування спайок очеревини мають процеси інтраабдомінального запалення, що підтверджується, як літературними даними, так і клінічним досвідом. До 60 % хворих із СКН були первинно прооперовані з приводу перитоніту різної етіології. Відповідно, саме це категорія хворих потребує застосування активних протиспайкових превентивних стратегій у лікуванні.

Запропоновано велику кількість інтраопераційних заходів для профілактики формування післяопераційних зрощень очеревини. Особливе місце в інтраопераційній профілактиці посідають бар'єрні протиспайкові засоби, в основі дії яких – розділення ушкоджених поверхонь очеревини між собою до завершення процесу мезотелізації. Крім того, саме ці засоби демонструються попередню клінічну ефективність. Проте, недосліджено їх застосуванні у дитячій хірургії та за наявності інфекційного процесу у черевній порожнині. Бо саме ця категорія пацієнтів, з урахуванням вищезазначеного, є найбільш вразливою щодо розвитку цього ускладнення.

Отже, враховуючи вищесказане, слід зазначити те, що дисертаційна робота Квашніної Анастасії Андріївни є надзвичайно важливою і своєчасною, адже вона присвячена розв'язанню актуальної задачі дослідження – підвищенню ефективності діагностики та профілактики післяопераційних перитонеальних спайок у дітей.

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 синдромом», № Держреєстрації 0118U007313.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційна робота Квашніної А.А. вирізняється комплексним підходом до розв'язання поставлених завдань дослідження та ретельним плануванням.

За результатами ретроспективного етапу дослідження були визначені особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування післяопераційних перитонеальних спайок у дітей різних вікових груп, проаналізовано клініко-анамнестичні фактори ризику зумовлених спайками ускладнень. Саме на цьому етапі доведена роль інтраабдомінального запалення як незалежного фактору ризику, що стало обґрунтуванням необхідності вивчення профілактичних заходів в умовах перитоніту на наступних етапах дисертаційного дослідження.

Крім того, на підставі проведеного аналізу значного клінічного матеріалу, автором вперше було визначено ознаки, що корелюють з наявністю странгуляційного характеру непрохідності. Ці результати, безумовно, є практично орієнтованими, адже дозволяють, з одного боку обґрунтувати необхідність раннього хірургічного лікування у пацієнтів із странгуляцією, а з іншого – збільшити кількість дітей із ознаками спайкової кишкової непрохідності, лікування яких може бути безпечно розпочате з консервативних заходів.

Науковий та практичний інтерес представляють й запропоновані способи прогнозування індивідуальної схильності до патологічного післяопераційного спайкоутворення. Зокрема вперше визначено прогностичну цінність поліморфізму гену N-арилацетилтрансферази-2 та виразності стигм сполучнотканинної дисплазії у прогнозуванні індивідуального ризику розвитку післяопераційної спайкової непрохідності. Вперше на основі методу бінарної логістичної регресії було розроблено метод прогнозування ризику спайкової кишкової непрохідності у дітей

із апендикулярним перитонітом в залежності від особливостей перебігу первинного захворювання.

Автором було розроблено та обґрунтовано спосіб експериментального моделювання післяопераційних спайок. На підставі проведеного експериментального дослідження було науково обґрунтовано оптимальний спосіб застосування антиадгезивних гелів на основі полімеризованого гіалуронату натрію у клінічній практиці. При цьому вперше було доведено безпечність застосування бар'єрних антиадгезивних засобів за наявності інтраабдомінальної інфекції з подальшою оцінкою клінічної ефективності запропонованої методики.

Також слід відзначити оригінальний, запропонований автором спосіб неінвазивної оцінки розповсюдженості післяопераційних спайок, з використанням УЗД, та шкалу її оцінки, що дозволяє формалізувати отримані результати для подальшого аналізу. Адже раніше єдиним достовірним способом оцінки ефективності протизлуккових засобів був інтраопераційний огляд при повторній операції, або аналіз лише непрямих ознак наявності спайок, що знижує достовірність дослідження та вимагає залучення більших за розміром дослідних груп пацієнтів. Проте з покращенням роздільної здатності сучасних УЗД-сканерів, та накопичення відповідного досвіду, стала можливим й неінвазивна оцінка наявності спайок. Це й лягло в основу запропонованого автором роботи способу післяопераційного моніторингу, на основі аналізу сучасної медичної літератури та власного досвіду.

Вперше, шляхом аналізу безпосередніх, найближчих та віддалених результатів, було продемонстровано безпечність та профілактичну ефективність інтраопераційного застосування антиадгезивних гелів на основі гіалуронату натрію у дітей з гострими захворюваннями органів черевної порожнини, в тому числі і за наявності перитоніту.

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. У дисертаційній

роботі наведено розв'язання актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності діагностики і профілактики післяопераційних перитонеальних спайок у дітей шляхом визначення фенотипових особливостей та прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення. Об'єм матеріалу достатній для отримання репрезентативних даних. Дисертаційна робота вирізняється структурованістю та послідовністю викладення матеріалу, комплексним підходом розв'язання поставлених завдань дослідження. Розділи дисертаційного дослідження логічно пов'язані, їх результати узгоджуються між собою, та дають комплексне уявлення по проблематиці, що досліджується.

Висновки роботи достовірні, обґрунтовані, впливають із результатів проведених досліджень. Всі результати роботи документовані, цифрові дані статистично оброблені, ґрунтуються на достатньому обсязі матеріалу. Їх об'єктивність не викликає сумнівів. Достовірність висновків досягнуто завдяки використанню класичних та сучасних методик статистичної обробки даних, у тому числі і методів багатовимірної статистики, зокрема логістичної регресії та ROC-аналізу.

Чітке формулювання мети та завдань дослідження, грамотний методологічний підхід, використання сучасних методів дослідження та статистичного аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та рекомендації достовірними і науково-обґрунтованими, що логічно впливають з отриманих результатів.

Практичне значення результатів дослідження.

Отримані дані вказують на теоретичне обґрунтування і нове клінічне вирішення актуальної наукової задачі розробки способу профілактики післяопераційного спайкоутворення у дітей. Для практичної охорони здоров'я мають значення отримані результати проспективного вивчення безпеки та ефективності інтраопераційної профілактики утворення післяопераційних спайок з використанням полімеризованого гіалуронату натрію. Зокрема, продемонстровано можливість застосування антиадгезивних гелів в умовах перитоніту, у той час як результати попередніх досліджень не давали однозначних відповідей щодо

збільшення ризику ускладненого перебігу післяопераційного періоду. Впровадження цього способу дозволяє покращити безпосередні та віддалені результати лікування дітей з гострою хірургічною патологією та зменшити кількість повторних госпіталізацій з приводу післяопераційної спайкової кишкової непрохідності. Поліпшено результати лікування дітей з апендикулярним перитонітом.

Автором розроблено стандартизований та щадний для лабораторних тварин спосіб моделювання післяопераційних спайок в експериментальних умовах, який може бути використаний при подальших розробках методів лікування та превенції. 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).

Розроблено метод прогнозування розвитку спайкової кишкової непрохідності 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.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, викладацьку та лікувальну роботу кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету. Також результати даного дослідження можуть бути використані в розробці протоколів лікування дітей із гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини.

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 відображені всі розділи дисертації, їхні положення та висновки.

Оцінка структури та змісту дисертації, обсягу роботи, її завершеність та рекомендації.

Дисертаційна робота Квашніної А. А. викладена послідовно та складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел. Повний обсяг роботи складає 285 сторінок друкованого тексту. Список літератури містить 277 джерел, з них – 83 кирилицею, 194 – латиницею. Робота ілюстрована 39 таблицями та 57 рисунками. Дисертація виконана та структурована відповідно до загальноприйнятої форми у відповідності до вимог МОН України.

У вступі наведено обґрунтування актуальності дослідження, наукової та практичної новизни, чітко сформульовано мету, завдання дослідження, наведено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету на якій виконувалась робота. Означена наукова новизна, теоретичне та практичне значення дисертаційної роботи, відмічене особистий внесок здобувача у отриманні результатів дослідження, їх обробці та інтерпретації, апробації результатів.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається з 5 підрозділів, викладених на 33 сторінках друкованого тексту. Розділ являє собою ґрунтовний аналіз значної кількості сучасних літературних даних щодо етіопатогенезу, факторів ризику та діагностики післяопераційних спайок очеревини у дітей. Слід зазначити добре структурований авторський ілюстративний матеріал, що значно полегшує сприйняття викладеної інформації, зважаючи на велику кількість публікацій з теми дослідження. З іншого боку свідчить про глибоке оволодіння автором теоретичними аспектами зазначеної наукової проблематики. Автор демонструє

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

Розділ 2 «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, має гарний дизайн дослідження. Детально описані використані методики проведених клінічних, лабораторних, інструментальних молекулярно-генетичних досліджень та статистичного аналізу. В розділі представлено критерії включення та виключення, принципи формування дослідних груп, що входили в дослідження, та їх характеристики. Докладно описані методики експериментального моделювання спайок, особливості експериментального та морфологічного дослідження.

У третьому розділі «Експериментальні дослідження», написаному на 19 сторінках, наведено розроблену методику моделювання післяопераційних спайок, методику вивчення найбільш доцільного способу застосування антиадгезивного гелю з метою профілактики формування зрощень очеревини, результати макроскопічної оцінки та патоморфологічного дослідження, результати статистичного аналізу отриманих даних. Отримані результати продемонстровані на ілюстративному фотоматеріалі. Зокрема продемонстровано, що найбільшу ефективність показала локальна аплікація гелю гіалуронату натрію у концентрації 10 мг/мл на ділянки перитонеального пошкодження. Розділ завершується ґрунтовними висновками. 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.

4 розділ дисертаційної роботи «Особливості виникнення та клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності у дітей» являє собою детальний аналіз актуального стану проблеми післяопераційного спайкоутворення у дітей. Проаналізовано особливості виникнення та клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності; інформативність діагностичних методів, принципи лікування дітей з спайкової кишкової непрохідності. Наведено велику кількість ілюстративного матеріалу, клінічних прикладів. Приділено увагу віковим

особливостям. На основі проведеного аналізу інформативності різних методів обстеження, автором запропоновано діагностичний алгоритм, що дозволяє оптимізувати процес прийняття клінічних рішень при менеджменті спайкової кишкової непрохідності у дітей.

У п'ятому розділі «Прогнозування інтраабдомінального спайкоутворення», викладеному на 29 сторінках наведено розроблені способи прогнозування та оцінки індивідуального ризику розвитку післяопераційної СКН у дітей. Розроблена математична модель прогнозування спайкової кишкової непрохідності у дітей з перитонітом з використанням методу логістичної регресії. Для оцінки якості створеної моделі використано ROC-аналіз. AUC ROC склала 0,796, що відповідає «дуже доброї» прогностичній здатності моделі. Також розроблено спосіб прогнозування странгуляції у дітей з СКН, шляхом визначення асоційованих клініко-параклінічних ознак. При цьому, високу інформативність у предикції странгуляції має визначення вільної рідини у череві при УЗД ($p \leq 0,001$) та потовщення стінки кишки ≥ 3 мм ($p = 0,012$). 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 раннього хірургічного лікування у таких пацієнтів. Також викладено результати вивчення прогностичної цінності стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини та генотипу ацетилювання при оцінці індивідуального ризику післяопераційної спайкової кишкової непрохідності у дітей.

Розділі 6 «Результати застосування гелю на основі гіалуронату натрію для інтраопераційної профілактики спайкоутворення у дітей», викладений на 31 сторінці тексту відображає результати двох серій проспективного обсерваційного клінічного дослідження. У ході дослідження вивчено ефективність та безпека застосування запропонованого способу профілактики інтраабдомінального спайкоутворення шляхом інтраопераційного використання антиадгезивного гелю на основі гіалуронату натрію як для первинної профілактики, так і після проведеного адгезіолізу. Інтраопераційне використання ААГ у дітей з апендикулярним перитонітом забезпечило «добрий» безпосередній результат достовірно вдвічі частіше – у 74,2 %, тоді як у хворих контрольної групи «добрий»

результат був тільки у 38,7 % випадків. Також вдається досягти статистично значиме зменшення сонографічних ознак спайкового процесу та частоти повторних ушпиталень та релапаротомії.

Розділ 7 «Узагальнення отриманих результатів», являє собою творчий підсумок наукової роботи з інтерпретацією одержаних автором результатів. Дисертаційна робота є завершеним та самостійним науковим дослідженням, у якому отримані науково обґрунтовані результати. Завершальний розділ присвячений обговоренню отриманих власних результатів, їх узагальненню, є кваліфікованим та достатньо обґрунтованим. Із проведеного узагальнення витікають висновки, які повністю відповідають поставленим завданням та відповідають одержаним результатам.

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

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації дисертації у повному обсязі. Структура та зміст дисертації відповідає спеціальності 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Робота написана літературною українською мовою, інформація викладена послідовно, текст сприймається легко, цікаво, відчувається обізнаність автора в тематиці дослідження. Суттєвих зауважень щодо змісту, оформлення дисертації, які б вплинули на позитивне враження від представленої роботи немає.

Проте, в процесі рецензування роботи виникло декілька питань, на які, хотилося би почути відповідь дисертанта:

1. В чому полягає принципова різниця у патогенезі та профілактичних заходах при спайкоутворенні за умов перитоніту та в асептичних умовах?
2. Чим зумовлений ваш вибір на клінічному етапі дослідження саме пацієнтів, яким було виконано лапаротомію, а не використано лапороскопічний варіант хірургічного доступу?

3. Які, на вашу думку, перспективи впровадженнь у клінічну практику інших методів інтраопераційної профілактики формування післяопераційного злукового процесу?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного 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.

Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

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

Висновок.

Дисертаційна робота Квашніної Анастасії Андріївни на тему «Діагностика, прогнозування та профілактика післяопераційних перитонеальних спайок у дітей», яка виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Мельниченко Марини Георгіївни, що подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» 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 доброчесності в роботі немає.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обґрунтованістю узагальнень, висновків і практичних рекомендацій, співвідношенням окремих елементів і оформленням дисертація Квашніної Анастасії Андріївни «Діагностика, прогнозування та профілактика післяопераційних перитонеальних спайок у дітей». повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, 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 КМУ від 12.01.2022 № 44 та вимогам до оформлення дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:
професор кафедри дитячої хірургії
Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор



В.П. Притула

