

ВІДГУК ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри дитячої хірургії
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Рибальченка Василя Федоровича на дисертаційну роботу Квашніної
Анастасії Андріївни «Діагностика, прогнозування та профілактика
післяопераційних перитонеальних спайок у дітей» на здобуття наукового
ступеня доктора філософії в галузі знань 222 «Медицина» за спеціальністю
14.01.09 « Дитяча хірургія»

Актуальність теми дисертації.

За даними Бойка В.В. та спів 2014, Чекмазова І.А. 2014 післяопераційні інтраабдомінальні спайки утворюються у 63-97% пацієнтів після абдомінальних операцій, із яких у 17-20% виникають ускладнення: спайкова непрохідність кишечника, хронічні абдомінальні больові синдроми та інші. Виникнення спайкової непрохідності за даними Согора R., et al (2011) у дітей пов'язана з перенесеними оперативними втручаннями, із яких в період новонародження у 8-12%, у 14,2% з причини мальротатії, 12,6% - гастрошизису, 10,4% - некротизуючого ентероколіту, 8,1% хвороби Гіршпрунга, до 25% при закритті стоми. Доцільно акцентувати, що близько 20% ургентних операцій виконується з причини спайкової непрохідності, а летальність за даними Ten Broek R. et al (2022) складає до 3 %.

На сьогодні за даними літератури на тлі вродженої та набутої патології травного каналу є збільшення обсягу та складності абдомінальних втручань у дітей всіх вікових груп, що неминуче слугує причиною утворення інтраабдомінальних спайок, а як наслідок абдомінальний больовий синдром, хронічна абдомінальна біль, що значно погіршує якість життя дітей у зв'язку із цим явищем. У значної частини дітей виникає спайкова непрохідність яка потребує оперативного відновлення прохідності. При цьому, слід зазначити, що превентивні та лікувальні стратегії, які застосовуються наразі не є загальноприйнятими, та значно відрізняються у різних лікувальних закладах. Тому ґрунтовний аналіз різних методів профілактики утворення післяопераційних перитонеальних спайок, вивчення їх клінічних наслідків та способів їх корекції є важливим завданням, що надає можливість розробки універсального науково обґрунтованого підходу до цієї важливої клінічної проблеми.

Крім цього, існують певні вікові фізіологічні та біохімічні особливості обмінних процесів у сполучній тканині, що не дозволяє прямо екстраполювати результати досліджень отримані при лікуванні дорослих на педіатричну популяцію, відповідно накопичення та аналіз даних, отриманих при лікуванні дітей є актуальним завданням зважаючи на відносно малу кількість таких досліджень.

На сьогодні одним з профілактичних заходів, що попередньо демонструє ефективність щодо спайкоутворення є інтраопераційне застосування бар'єрних засобів. Поміж тим їхнє застосування не потребує спеціальних навичок, є швидким та добре толерується пацієнтом, тому

вивчення їх ефективності та безпеки при різній хірургічній патології у дітей є актуальним завданням, адже на сьогоднішній день, накопичених даних не достатньо для того, аби рекомендувати їх широке застосування у педіатричній практиці.

Таким чином все вище викладене дозволило автору визначити мету дослідження, а для реалізації мети роботи поставити завдання.

Метою роботи є підвищення ефективності діагностики і профілактики післяопераційних перитоніальних спайок у дітей шляхом визначення фенотипових особливостей та прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення.

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.

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.

Слід відзначити науковий підхід, добре планування та сумлінно виконаний підготовчий етап до дисертаційного дослідження, ґрунтовний аналіз сучасних літературних джерел, що дозволило виділити ключові, напрямки, що є актуальними всередині вивчення проблеми утворення післяопераційних спайок, та сформулювати комплексний підхід до розв'язання поставлених завдань дослідження.

Доцільно вказати, що розділи дисертаційного дослідження логічно пов'язані між собою, їх результати узгоджуються між собою, та дають комплексне уявлення по проблематиці, що досліджуються.

Висновки роботи достовірні, обґрунтовані, впливають із результатів проведених досліджень. Слід зазначити можливість практичного застосування отриманих результатів у клінічній практиці. Всі результати роботи документовані, цифрові дані статистично оброблені, їх об'єктивність не викликає сумнівів. Достовірність висновків досягнуто завдяки використанню класичних та сучасних методик статистичної обробки інформації, у тому числі і методів багатовимірної статистики, зокрема логістичної регресії та ROC-аналізу.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Автором вперше викладений новий підхід до вирішення наукової проблеми, який

передбачає удосконалення діагностики, прогнозування та покращення результатів лікування дітей на спайкову непрохідність кишечника, а також її профілактика.

На підставі проведеного аналізу 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.

Дослідженнями визначені особливості клінічного перебігу та доведена роль інтраабдомінального запалення як незалежного фактора ризику, що стало обґрунтуванням необхідності вивчення профілактичних заходів в умовах перитоніту.

За результатами дослідження дістало подальший розвиток вивчення комплексної клініко-інструментальної характеристики обстежуваних хворих, та було визначено провідні фактори ризику і розроблено спосіб прогнозування післяопераційної СКН у дітей з апендикулярним перитонітом за допомогою математичної моделі з використанням логістичної регресії.

Вперше в Україні на основі комплексного обстеження розроблено та впроваджено спосіб прогнозування виникнення післяопераційних перитоніальних спайок у дітей на основі визначення генотипу ацетилювання N-арицетилтрансферази-2 та вираженості стигм сполучнотканинної дисплазії у прогнозуванні індивідуального ризику розвитку післяопераційної спайкової непрохідності. Крім цього ці данні також є внеском у подальше наукове вивчення патогенезу спайкоутворення та визначають точки можливого патогенетичного впливу для лікувальних превентивних стратегій.

Вперше на підставі тривалого багаторічного спостереження та 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.

На підставі 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 за наявності ітраабдомінальної інфекції.

За результатами дослідження вперше шляхом аналізу безпосередніх, найближчих та віддалених результатів, було продемонстровано безпечність 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 при хірургічному лікуванні спайкової кишкової непрохідності.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення дисертаційної роботи Квашніної Анастасії Андріївни полягає в тому, що результати дослідження стали підставою для розробки і впровадження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я методів інтраопераційної профілактики утворення післяопераційних спайок з використанням полімеризованого гіалуронату натрію, як в умовах перитоніту, так при операціях з приводу спайкової непрохідності.

Автором запропоновано, розроблено та впроваджено диференційний 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. Крім того, можливо зменшення ризику післяопераційної СКН, шляхом модифікації факторів, що мають зв'язок із розвитком цього ускладнення. В практичній діяльності доцільно зазначити, що є можливість швидкого автоматичного розрахунку зазначеного показника, що може бути використано практикуючими дитячими хірургами та надати цінну інформацію для оптимізації лікування дитини з перитонітом в реальній практиці, що підвищує наукову та практичну цінність отриманих результатів.

Дисертантом розроблено, запатентовано та запроваджено в практичну діяльність органів охорони здоров'я України науково обґрунтований метод інтраопераційної профілактики утворення післяопераційних спайок очеревини, який 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).

Основні теоретичні положення дисертаційної роботи включені в педагогічний процес, цикл лекцій і практичних занять на кафедрі дитячої хірургії Одеського національного медичного університету, а також результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР.

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. складається із анотації, 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 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, сформульовано мету, завдання дослідження, наведено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету на якій виконувалась робота.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається з 5 підрозділів, викладених на 33 сторінках друкованого тексту. Розділ являю собою ґрунтовний аналіз значної кількості сучасних літературних даних щодо етіопатогенезу, факторів ризику та діагностики післяопераційних інтраабдомінальних спайок у дітей. Розділ, виходячи з дисертації має 5 підрозділів. 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. Цікавим та практично орієнтованою є систематизація наявних профілактичних засобів у відповідності до патогенетичного етапу спайкоутворення. Автор на основі викладеного матеріалу демонструє широку обізнаність у сучасному стані питань, що стосуються етіопатогенезу, прогнозування та профілактики післяопераційних перитонеальних спайок.

На завершення доцільно вказати, що викладений матеріал в розділі є цікавим як в науковому так і історичному плані, легко читається та сприймається, а також висвітлює питання доцільності та необхідності дисертаційного дослідження. Розділ закінчується заключенням, у якому акцентуються і підсумовуються невирішені питання на основі представленого аналізу та обґрунтовується доцільність проведення дисертаційного наукового дослідження.

Принципових зауважень до викладення матеріалу, побудови та написання розділу немає.

Розділ 2 «Матеріал і методи досліджень» викладений на 22 сторінках, містить інформацію про загальний дизайн дисертаційного дослідження, яка відображує структуру дослідження та взаємозв'язок різних етапів роботи. У першому підрозділі прискіпливо та детально описана клінічна характеристика 428 пацієнтів з набутою непрохідністю кишечника, які знаходились на лікуванні на клінічних базах кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету МОЗ України, в КНП Одеській обласній дитячій лікарні МОЗ України за період з 2016 до 2020 роки. Другий підрозділ присвячений експериментальному дослідженню в якому дисертантом в повному обсязі докладно описані методики експериментального моделювання спайок, особливості експериментального та морфологічного дослідження. В третьому підрозділі детально описані використані методики проведених клінічних, лабораторних,

інструментальних молекулярно-генетичних досліджень. Заключний, четвертий підрозділ присвячений методам статистичного аналізу. Детально описано принципи формування дослідних груп, що входили в дослідження, та їх характеристики, критерії включення та виключення із дослідження.

Представлена характеристика клінічного матеріалу та вдале їх групування дозволило дисертанту провести наукове дослідження. Принципових зауважень до викладення клінічного матеріалу немає.

У третьому розділі «Експериментальні дослідження», написаний на 24 сторінках, наведено розроблену методику моделювання післяопераційних спайок, методику вивчення найбільш доцільного способу застосування антиадгезивного гелю, результати макроскопічної оцінки та патоморфологічного дослідження, результати статистичного аналізу отриманих даних. Розділ складається з двох підрозділів. Власне авторські отримані результати продемонстровані на високоякісному ілюстративному фотоматеріалі. Найбільшу ефективність продемонстровано при локальній аплікації гелю гіалуронату натрію у концентрації 10 мг/мл на ділянки перитонеального пошкодження (U-критерій 4.0; $p < 0.05$). Доцільно вказати, що 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 № 138302 від 25.11.2019.

Представлений матеріал розділу експериментального дослідження достатньо вдало ілюстрований етапами операцій, таблицями та високоякісного гістологічного заключення. Принципових зауважень до викладення матеріалу немає.

4 розділ дисертаційної роботи «Особливості виникнення та клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності у дітей», що викладено на 33 сторінках, являє собою детальний аналіз актуального стану проблеми післяопераційного спайкоутворення у дітей. Розділ складається з 5 підрозділів. В першому підрозділі представлена прискіплива характеристика пацієнтів. В другому підрозділі представлено аналіз особливості виникнення та клінічного перебігу СКН. В третьому висвітлені зміни та дані лабораторних показників. Четвертий підрозділ присвячено інструментальному обстеженню, а іменно вказано на інформативність безпечність діагностичних методів з метою верифікації недуги. П'ятий підрозділ присвячений принципам лікування дітей з СКН. При викладенні матеріалу, в розділі наведено велику кількість високо інформативного 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 СКН у дітей.

В кінці розділу представлене ґрунтовне заключення, а на завершення доцільно констатувати, що розділ збагачений якісним ілюстративним

інформативним матеріалом, що підтверджує вікові особливості перебігу недуги на етапах діагностики, а також лікування.

Зауважень до викладення клінічного і ілюстративного матеріалу немає. Розділ викладено на досить високому науковому рівні, легко читається та сприймається.

У п'ятому розділі «Прогнозування інтраабдомінального спайкоутворення», викладеному на 29 сторінках наведено розроблені способи прогнозування та оцінки індивідуального ризику розвитку післяопераційної СКН у дітей. Розділ складається з 4 підрозділів. В першому підрозділі репрезентовані результати розробленої математичної моделі прогнозування СКН у дітей з перитонітом з використанням методу логістичної регресії. Для оцінки якості створеної моделі використано ROC-аналіз. AUC ROC склала 0,796, що відповідає про «дуже добрий» прогностичній здатності моделі. В другому підрозділі представлені прогностичні фактори за наявності странгуляції, а 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. Третій підрозділ присвячений прогностичній цінності стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини та генотипу ацетилювання при оцінці індивідуального ризику післяопераційної СКН у дітей. Четвертий підрозділ присвячений прогнозуванню ризику спайкової непрохідності в залежності від генотипу ацетилювання, який дозволив вказати, що діти які є «швидкими» ацетиляторами, мають більш виражений спайковий процес в черевні прожнині.

Розділ закінчується ґрунтовним заключенням.

Суттєвих та принципових зауважень до викладення клінічного і ілюстративного матеріалу немає. Поміж тим «медична карта» вважається як медична карта стаціонарного хворого (МКСХ)- стор 158.

Розділ 6 «Результати застосування гелю на основі гіалуронату натрію для інтраопераційної профілактики спайкоутворення у дітей», викладений на 27 сторінці тексту відображає результати двох серій проспективного обсерваційного клінічного дослідження, та складається з 2 підрозділів. В першому підрозділі представлені результати пацієнтів у яких використовували гель на основі гіалуронату натрію. У другому підрозділі представлені результати дослідження та 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 адгезіолізису. Виходячи з дисертаційної роботи 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. Виходячи з дисертації, також вдається досягти статистично значиме зменшення сонографічних ознак спайкового процесу та частоти повторних ушпитальнень та релапаротомії.

Принципових зауважень до викладення клінічного і ілюстративного матеріалу немає. Розділ достатньо інформативно обраховано математично.

У Розділі 7 «Узагальнення отриманих результатів» сумовані основні результати дисертаційного дослідження, які викладені на 24 сторінках. На початку розділу використані літературні посилання які є передумовою подальшого дослідження. В подальшому представлені всі групи хворих, сучасні інформативні методи візуалізації недуги, комплексного лікування в тому числі і оперативного, а також профілактика спайкової хвороби та непрохідності кишечника.

Дисертація написана українською мовою, легко читається та сприймається, всі розділи ілюстровані надто високої якості кольоровими фотографіями, що дає значимість цій роботі. Проте при роботі над дисертацією було відмічено опечатки, які на мій погляд не були суттєвими та не зменшують наукову і практичну цінність роботи.

Дисертаційна робота є завершеним та самостійним науковим дослідженням, у якому отримані науково обгрунтовані 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.

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» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

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.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Квашніної Анастасії Андріївни є завершеною

науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті, вирішує актуальне питання сучасної хірургії.

В процесі аналізу роботи виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Чи є принципова різниця у патогенезі та профілактиці спайкоутворення у різних вікових групах?
2. Чи використовували ви у комплексному лікуванні спайкової кишкової непрохідності інтестинальну інтубацію?
3. Чи можливе застосування запропонованого способу профілактики при лапароскопічних втручаннях?

Принципових зауважень до структури, викладення клінічного та експериментального матеріалу немає.

Підводячи підсумок доцільно констатувати що, робота виконана добре, на високому науковому рівні. Результати дослідження можуть бути рекомендовані для широкого впровадження в клінічну практику дитячих хірургів. Зміст дисертації повністю відповідає меті та завданню дослідження.

Висновок.

Дисертаційна робота Квашніної 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» 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.

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 від 12.01.2022 № 44, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Професор кафедри дитячої хірургії
НУОЗ України імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України.

Рибальченко В.Ф.

