

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора Бензар Ірини Миколаївни на дисертаційну роботу Вівчарук Вікторії Петрівни «Оптимізація лікувальної тактики при гемангіомах у дітей на основі прогнозування клінічного перебігу», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Дитяча хірургія».

Актуальність теми дисертації

Інфантильна (малюкова) гемангіома є найбільш поширеною судинною пухлиною у дітей перших років життя, що зустрічається з частотою 4-5 випадків на 100 дітей, переважно у дівчаток (3:1 – 5:1). Інфантильній гемангіомі властивий унікальний життєвий цикл, її називають «п'есою на три дії»: у перший рік життя відбувається швидкий ріст пухлини (фаза проліферації), за якою іде фаза стабілізації та повільної регресії, що триває від 1 до 7 років. Зі швидким ростом гемангіоми у фазу проліферації пов'язані ускладнення, такі як виразкування, інфікування, кровотеча, некроз, обструкція дихальних шляхів, порушення зору, серцева недостатність. Близько 60 % гемангіом локалізуються в ділянці обличчя та шиї і можуть призводити до косметичних і функціональних розладів. Множинні ураження спостерігаються майже у 20 % випадків і можуть поєднуватися з ураженнями внутрішніх органів. Гемангіоми «критичної» локалізації, з ураженням естетичних і вітальних структур, потребують точної діагностики та індивідуального підходу у терапії.

У лікуванні гемангіом тривалий час основною тактикою було хірургічне видалення або спостереження, однак незадовільні результати, наявність спонтанних косметичних і функціональних ускладнень спонукали до пошуку нових способів діагностики та лікування. Продовжується вивчення чинників, які впливають на ріст та інволюцію гемангіом. Активно впроваджуються в практику різні види хірургічних втручань, консервативне лікування у вигляді монотерапії та комбінованих методик; однак різноманітність морфологічних форм, локалізації і поширеності гемангіом обумовлюють необхідність індивідуалізації вибору

лікування. Незважаючи на велику кількість розроблених методик, відсутні чіткі критерії вибору методу терапії та оцінки його ефективності. Не визначено оптимальний вік початку лікування, обсяг використання різних методів та їх комбінацій в залежності від клініко-морфологічних особливостей гемангіоми та віку дитини. Недостатньо висвітлені питання профілактики та лікування можливих ускладнень. Усе зазначене визначає актуальність обраного напрямку наукового дослідження.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт (НДР) Харківського національного медичного університету МОЗ України як фрагмент тем: «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень» (№ держ. реєстрації 0116U004991, термін виконання 2016 – 2018 рр., шифр теми: прикладна); «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0118U000925, термін виконання 2017 – 2019 рр., шифр теми: прикладна); «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держ. реєстрації 0120U102471, термін виконання 2020 – 2022 рр., шифр теми: прикладна).

Дисертантом сформульовано методологічні підходи для виконання даної роботи, визначено мету і завдання дослідження, виконано основну частину дослідження, пов'язану з обстеженням та лікуванням даного контингенту пацієнтів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій,
сформульованих у дисертації та їх достовірність**

Обґрунтованість і достовірність основних положень дисертаційної роботи

визначені правильністю здійснення усіх етапів планування, вибору методів і обсягів досліджень, адекватних до визначеної мети.

Достовірність отриманих матеріалів базується на достатній кількості пацієнтів, в основу дисертаційної роботи Вівчарук В.П. покладено аналіз результатів обстеження та лікування 100 дітей з гемангіомами зовнішніх локалізацій, використано дані 147 медичних карт стаціонарних хворих.

Всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації повністю обґрунтовані даними обстеження і результатами лікування дітей з гемангіомами. Достатній обсяг спостережень, всебічний аналіз отриманих результатів роботи, методи статистичної обробки даних забезпечують достовірність положень, висновків і рекомендацій сформульованих в дисертації.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором запропоновано новий підхід до вирішення наукового завдання, який передбачає покращення результатів лікування дітей з інфантильними гемангіомами на основі вивчення морфологічних, клінічних, лабораторних особливостей гемангіом у дітей та їх поширення. У представленій до захисту дисертації проведено комплексну оцінку клінічного перебігу гемангіом та результатів їхнього лікування.

Вивчено і доповнено уявлення щодо особливостей перебігу гемангіом та їх активності у різні вікові періоди залежно від морфологічного типу гемангіоми.

Одержало подальшого розвитку уявлення щодо ролі сироваткової форми Fas та FasL у перебігу гемангіоми. Встановлено середнє значення показника sFas та sFasL у здорових дітей, а також у хворих з різними морфологічними типами гемангіом до проведення лікування та після лікування, що вказує на певні зміни, пов'язані з процесами апоптозу.

У роботі вперше запропоновано метод хірургічного лікування гемангіом у дітей з використанням експандерної дермотензії та застосування високочастотної коагуляції і біологічної тканинної електрозварки для часткового та повного

видалення гемангіом.

Вперше запропоновано комбіноване місцеве консервативне лікування гемангіом шляхом внутрішньопухлинного введення кортикостероїдів та подальшого аплікаційного застосування β -адреноблокаторів і компресійного впливу, що дозволило підвищити ефективність лікування.

Удосконалено методи консервативного лікування гемангіом шляхом комбінованого місцевого застосування β -адреноблокаторів і компресійного впливу.

Було доведено доцільність використання запропонованих методів лікування шляхом визначення показників шкали активності гемангіом та візуальної аналогової шкали за різних морфологічних типів гемангіом.

За результатами, які були отримані під час наукового дослідження вперше було розроблено моделі прогнозу ефективності лікування гемангіоми та встановлено інформативні показники для прогнозування результату лікування кожним з методів (системне лікування пропранололом, місцеве лікування розчином тимололу малеату 0,5%, місцеве лікування розчином тимололу малеату 0,5% з компресією).

Теоретична і практична цінність дослідження

Результати проведених досліджень мають істотне практичне значення для впровадження діагностичних і лікувальних заходів при гемангіомах у дітей.

Під час виконання роботи виявлені прогностично достовірні показники, які впливають на перебіг та результат лікування пацієнтів з гемангіомами зовнішніх локалізацій.

Запропоновано застосовування мультимодального підходу на етапах діагностики та лікування гемангіом у вигляді використання декількох оціночних шкал: для первинної оцінки гемангіом з метою визначення коректної тактики лікування, для оцінки ефективності лікування у процесі його проведення, для оцінки косметичних і функціональних результатів.

Розроблено оригінальні, ефективні методи консервативного та хірургічного лікування гемангіом у дітей. Консервативне лікування що полягає у поєднаному місцевому застосуванні внутрішньопухлинного введення кортикостероїдів і поверхневого нанесення β -блокаторів на гемангіому з перманентною компресією що чинить різнобічний патогенетичний вплив. Запропонований метод хірургічного лікування полягає в імплантації під пухлину силіконового експандера з частковою деваскуляцією пухлини, компресією та створенням додаткового пластичного матеріалу для подальших пластичних оперативних втручань.

Запропоновано використання високочастотної коагуляції та біологічної тканинної електрозварки при повному та циторедуктивному видаленні гемангіом.

Впровадження розроблених моделей прогнозу ефективності консервативного лікування гемангіоми та програмного забезпечення, що їх реалізує, дозволить індивідуалізовано обрати оптимальний метод і термін лікування у кожному окремо взятому випадку.

Структура дисертації

Дисертаційна робота є клінічним дослідженням, написана за традиційною схемою і складається з анотації українською та англійською мовою, вступу, огляду літератури за темою дисертації, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків.

Робота ілюстрована 43 рисунками, містить 43 таблиці.

У **вступі** висвітлена актуальність теми дисертації, мета, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, визначена наукова новизна та практичне значення роботи, представлено особистий внесок дисертанта, зв'язок роботи з плановими науково-дослідними роботами Харківського національного медичного університету, апробація результатів дисертаційних досліджень та публікації.

Огляд літератури докладно розкриває місце гемангіом в структурі патології у дітей. У розділі приділено увагу патофізіології та молекулярним

процесам трансформації гемангіоми, процесам апоптозу та їхнього зв'язку з регресією гемангіоми. Аналізується сучасний підхід до діагностики та лікування гемангіом. Розділ обґрунтовує думку автора про досягнення суттєвого покращення результатів лікування гемангіом шляхом удосконалення діагностики та індивідуалізованого підходу у виборі методу лікування. Вищевикладене стало підставою для проведення даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

Даний розділ написаний детально, з висвітленням останніх досліджень вітчизняних і іноземних авторів за проблемою що вивчається. Огляд літератури має не тільки інформативний, але і пізнавальний характер.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» надана загальна характеристика пацієнтів, кількість яких є достатньою. В розділі наведено основні методи дослідження, якими користувався дисертант при обстеженні дітей з гемангіомами. Автором використано адекватний обсяг діагностичних методик, які відповідають розкриттю завдань та мети дослідження. Пацієнти були розподілені на 2 групи – ретроспективну і проспективну. Вибір груп порівняння за методами лікування не проводився у зв'язку з невстановленим патоморфологічним діагнозом, анатомічним різноманіттям гемангіом, індивідуально обумовленою чутливістю до препаратів. Оцінювали клініко-лабораторну динаміку у кожному окремо взятому випадку.

Автор використав сучасні методи статистичного аналізу отриманих результатів, які відповідають принципам доказової медицини.

У розділі 3 «Результати оцінки ефективності лікування дітей з гемангіомами» дисертант детально аналізує клініко-анатомічні характеристики гемангіом а також особливості клініко-лабораторних показників перебігу гемангіом у дітей проспективної групи. Автор наводить переконливі клінічні приклади. Описано особливості лікування дітей ретроспективної групи. Доведено ефективність різних методів лікування за різних морфологічних форм гемангіом та на різних етапах їхнього існування. Проведено порівняння результатів лікування у дітей проспективної та ретроспективної груп.

Автором вивчено та продемонстровано зміну клініко-лабораторних

показників за різних консервативних методів лікування, що полягло в основу визначення прогностично значущих показників.

Розділ 4 «Моделі прогнозу результатів лікування гемангіом» присвячений прогнозуванню та розробці системи прийняття рішення лікарем щодо вибору методу лікування гемангіом. У розділі проведено аналіз та визначено показники які впливають на результат лікування гемангіом. Враховано всі показники, які визначалися у дітей дослідної групи, при кожному з видів лікування. Автором проведено докладний опис зв'язку різних факторів з результатами досліджуваних методів лікування, побудови прогностичних моделей та створення системи прийняття рішення лікарем що до вибору методу лікування. Визначено середні значення помилок розроблених моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів.

Аналіз і узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації логічно виходять зі змісту роботи, обґрунтовані, сформульовані чітко, містять нові науково-практичні положення в питаннях діагностики і лікування дітей з гемангіомами, відповідають меті, завданням дослідження та його змісту. Вони є закономірним відтворенням одержаних результатів та повністю віддзеркалюють суть зробленої роботи. Практичними рекомендаціями доцільно користуватися при лікуванні дітей з гемангіомами зовнішніх локалізацій.

Перелік літератури має 325 джерел інформації, з яких 46 кирилицею та 279 латиницею. Складений він відповідно до вимог оформлення списку літературних джерел.

Усі цифрові дані, що наведені в дисертаційній роботі, об'єктивно і статистично оброблені.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 9 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень та індексованих міжнародними наукометричними базами, 7 тез доповідей, 2 інформаційні листи, 1 свідоцтво про реєстрацію

авторського права на твір. Новітні положення підтверджено 2 патентами України на винахід та 1 патентом України на корисну модель.

Основні положення дисертації докладено та обговорено на таких наукових форумах: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування дітей з хірургічною патологією» (Київ, 22 – 23 листопада 2012 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Діагностика та лікування хворих на саркоми кісток і м'яких тканин у дітей та дорослих» (Київ, 20 – 21 червня 2013 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії», присвяченій 100-річчю Дніпропетровської дитячої клінічної лікарні № 3 ім. проф. М. Ф. Руднева (Дніпропетровськ, 21 – 22 листопада 2013 р.); XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 22 – 23 жовтня 2015 р.); міжнародній науково-практичній конференції «III Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ – Яремча, 20 – 21 жовтня 2016 р.); науково-практичній конференції «День хірурга» в рамках роботи асоціації дитячих хірургів на базі кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології ХНМУ (Харків, 15 грудня 2016 р.); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 16 – 17 січня 2017 р.); VII Форумі з міжнародною участю «Поверніть в моду доброту...», присвяченому генетиці та епігенетиці рідкісних захворювань та проблемі розладів харчової поведінки (Харків, 6 – 8 червня 2017 р.); міжнародній конференції з дитячої хірургії (Кишинів, Молдова, 14 – 16 вересня 2017 р.); Українсько-Польській конференції «Дні дитячої хірургії» (Львів, 19 – 22 жовтня 2017 р.); міжнародній конференції з дитячої хірургії та нейрохірургії (Єреван, Вірменія, 6 – 7 вересня 2018 р.); XXIV з'їзді хірургів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (Київ, 26 – 28 вересня 2018 р.); II Польсько-Українських Днях Дитячої Хірургії (Люблін, Польща, 12 – 13 жовтня 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 21 – 22 лютого 2019 р.); семінарі секції «Дитяча хірургія та дитяча анестезіологія» у рамках роботи 45-ї науково-методичної конференції з інтернатури «Сучасний стан та перспективи підготовки лікарів-інтернів у Харківському національному медичному

університеті» (Харків, 11 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасний стан дитячої хірургії», присвяченій 85-річчю кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології та 90-річчю з дня народження професора Топузова Вадима Сергійовича (Харків, 19 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 19 жовтня 2019 р.).

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи

При викладенні матеріалів дисертації виявлено окремі стилістичні та граматичні помилки, невдалі фрази, які не мають принципового характеру, можуть бути легко усунуті та не впливають на зміст дисертації.

Розділ 4 перенасичено формулами і графіками, які не доцільно приводити у повному обсязі за умови використання стандартизованих комп'ютерних програм.

В цілому дисертація написана на достатньому науковому рівні, має конкретний клінічний характер. Автор демонструє свій високий професійний рівень, переконливо аргументує представлені результати. Принципових зауважень до роботи немає.

В плані дискусії потребують уточнення окремі питання:

1. Чи спостерігали ви системні реакції у пацієнтів після місцевого використання бета-блокаторів та після введення кортикостероїдів в тканину гемангіоми?
2. Яким чином проводили оцінку активності гемангіоми?
3. У яких випадках надавали перевагу хірургічному видаленню гемангіом? Які саме хірургічні втручання було виконано?
4. Які ускладнення виникли при системному застосуванні медичних препаратів в ході лікування гемангіом?

Відповідність змісту дисертації та висновків встановленим вимогам

Дисертаційна робота Вівчарук Вікторії Петрівни за темою «Оптимізація

лікувальної тактики при гемангіомах у дітей на основі прогнозування клінічного перебігу», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Давиденко В.Б., є закінченим науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведеного дослідження, обґрунтованістю, достовірністю, глибиною узагальнень, висновків і практичних рекомендацій відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 228 – «Педіатрія» спеціалізація «Дитяча хірургія».

Офіційний опонент:

професор кафедри дитячої хірургії
національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
МОЗ України, м. Київ,

д.мед.н., професор

Бензар І.М.

