

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора Красносельського Миколи Вілленовича 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 дослідження.

Гемангіоми новонароджених мають достатньо високу частоту трапляння в структурі доброякісних новоутворень у дітей. Переважною локалізацією гемангіом є косметично значущі ділянки що може спричинити несприятливі соціально-психологічні наслідки у випадках розвитку ускладнень та безуспішного лікування. Індивідуальний клінічний перебіг гемангіом, неповторність локалізації та морфологічних типів ускладнюють задачу створення уніфікованих протоколів лікування.

В літературі мають місце розбіжності щодо визначення прогностичних показників перебігу гемангіом та тактики лікування. Це пов'язано з великою кількістю запропонованих методик лікування та постійним пошуком маркерів прогнозування перебігу і результатів лікування гемангіом.

В Україні залишаються спірними питання щодо оптимальних методів та термінів початку лікування гемангіом через мультидисциплінарну зацікавленість даною патологією.

Таким чином, дослідження факторів впливу на результати лікування гемангіом, оптимізація діагностичних алгоритмів, індивідуалізація лікувальної стратегії потребує подальшого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами.

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).

Наукова новизна отриманих результатів.

Розширено наукові знання щодо зміни сироваткової форми Fas та FasL у дітей з гемангіомами. Встановлено що за всіх типів гемангіоми після лікування показник sFasL достовірно ($p < 0,05$) перевищує нормальні значення у 2 – 2,5 разу, що вказує на певні зміни, пов'язані з процесом апоптозу і може бути маркером ефективності лікування гемангіом.

Адаптовано систему оцінки перебігу гемангіом зовнішньої локалізації у дітей шляхом мультимодального підходу з використанням декількох шкал. Дана система надає можливість вичерпного оцінювання різних параметрів на різних етапах існування гемангіом та при проведенні лікування.

Вперше запропоновано метод хірургічного лікування гемангіом у дітей з використанням експандерної дермотензії. Даний метод забезпечує компресійний вплив на гемангіому і створення запасу пластичного матеріалу для проведення подальших оперативних реконструктивно-пластичних втручань (Патент України на винахід UA 106672 C2. 2014 Верес 25).

Запропоновано використання високочастотної коагуляції та біологічної тканинної електрозварки для часткового та повного видалення гемангіом у дітей (Патент України на корисну модель UA 126515 U. 2018 Черв 25).

Вперше запропоновано комбіноване місцеве консервативне лікування гемангіом шляхом внутрішньопухлинного введення кортикостероїдів та подальшого аплікаційного застосування β -адреноблокаторів і компресійного впливу (Патент України на винахід UA 118638 C2. 2019 Лют 11).

Удосконалено методи консервативного лікування гемангіом шляхом комбінованого місцевого застосування β -адреноблокаторів і компресійного впливу. Статистично доведено клінічну ефективність застосованих консервативних методів лікування.

Вперше розроблено моделі прогнозу ефективності лікування гемангіоми та встановлено інформативні показники для прогнозування ефективності лікування з використанням пропранололу, тимололу малеату 0,5%, тимололу малеату 0,5% з компресією.

Доповнено наукові дані щодо морфологічних, клінічних, лабораторних особливостей гемангіоми у дітей. Статистично доведено що ризик виникнення фокальної гемангіоми у 6 разів вище, ніж інших типів. Активність і важкість гемангіоми зменшується після проведення лікування в усіх вікових групах дітей, але за початку лікування гемангіоми у ранні терміни косметичний ефект достовірно ($p < 0,05$) покращується.

Практичне значення результатів дослідження.

Використання в клінічній практиці системи оцінки перебігу гемангіом зовнішньої локалізації у дітей шляхом мультимодального підходу з використанням декількох шкал дозволяє вичерпно оцінити різні параметри на різних етапах існування гемангіом та при проведенні лікування і об'єктивізувати процес спостереження.

Застосування розробленого хірургічного способу лікування великих за обсягом комбінованих і кавернозних гемангіом у дітей шляхом імплантації під пухлину силіконового експандера дозволяє виконати часткову деваскуляризацію пухлини, забезпечити ефективну компресію та створити додатковий пластичний матеріал за рахунок експандерної дермотензії для подальших пластичних оперативних втручань.

Використання високочастотної коагуляції та біологічної тканинної електрозварки покращує умови хірургічного втручання при гемангіомах, дозволяючи чітко диференціювати уражені і незмінені тканини, видалити пухлину єдиним блоком, виключаючи ймовірність імплантаційного зростання. За циторедуктивних операцій зменшується обсяг пухлини, зі збереженням достатньої кількості пластичного матеріалу для подальших реконструктивно-пластичних втручань. Значно скорочується час оперативних втручань.

Застосування комбінованого консервативного місцевого лікування, що поєднує внутрішньопухлинне введення кортикостероїдів і поверхнєве нанесення β -блокаторів на гемангіому з перманентною компресією, дозволяє чинити всебічний патогенетичний вплив шляхом припинення зростання новоутворення, стимуляції раннього апоптозу та редукції кровотока для затримки фармакологічних препаратів у тканині гемангіоми. Клінічно відмічається прискорений позитивний ефект у вигляді регресії гемангіоми.

Використання розроблених моделей прогнозу ефективності консервативного лікування гемангіоми дозволяє лікарю індивідуалізовано обрати оптимальний метод і термін лікування.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційне дослідження є самостійною науковою роботою автора. Разом з науковим керівником – доктором медичних наук, професором Ю. В. Пащенко сформульовані мета і завдання роботи, обговорені наукові

положення, висновки і практичні рекомендації. Автор є основним розробником викладених у роботі положень і рекомендацій. Дисертантом самостійно виконано патентний пошук, проаналізована наукова література за проблемою. Автором здійснено оброблення первинної медичної документації та проаналізовано результати клініко-інструментальних досліджень і лікування 247 пацієнтів з гемангіомою. Дисертантом самостійно проведено статистичне оброблення результатів дослідження, розроблено науково-методичні основи для створення моделей прогнозу перебігу та результату лікування гемангіом, сформульовано практичні рекомендації. Автор підготував доповіді на науково-практичні конференції і з'їзди, наукові публікації та дисертацію - до захисту. Рукопис дисертації є особистою науковою працею дисертанта.

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

У роботі викладено клініко-статистичний аналіз результатів діагностики та лікування 100 дітей з зовнішніми гемангіомами різних локалізацій, використано даних 147 медичних карт стаціонарних хворих та інших форм медичної статистики, опубліковано 9 статей у фахових вітчизняних та зарубіжних виданнях.

Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних що дозволяє робити ґрунтовні заключення і висновки. Дисертація викладена українською мовою, за традиційною схемою і складається зі 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

ВСТУП містить всі складові, рекомендовані ДАК України. У вступі обґрунтована актуальність теми; показаний зв'язок роботи із науковими

програмами, темами; чітко сформульовані мета та завдання дослідження, його об'єкт та предмет; наведені використані методи дослідження; показана наукова новизна отриманих результатів та їх практичне значення; зазначений особистий внесок здобувача; наведені наукові форуми, публікації, де були викладені результати досліджень та апробовані основні положення роботи.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Розділ відповідає достатньому об'єму викладення. Детально висвітлено сучасний стан питань патофізіології, молекулярних процесів трансформації, діагностики та лікування гемангіом. Огляд містить переконливе обґрунтування спрямованості даного дослідження, визначає його характер, мету і основні завдання.

РОЗДІЛ 2. МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ З ГЕМАНГІОМАМИ

В розділі описана загальна характеристика пацієнтів та наведено основні методи дослідження та лікування якими користувався дисертант при обстеженні і лікуванні дітей з гемангіомами у даному дослідженні. Кількість пацієнтів була достатньою. У дослідженні використано достатній обсяг діагностичних методик, які відповідають розкриттю завдань та мети дослідження. Принципи формування груп пацієнтів та об'єктивні методики оцінки результатів лікування обґрунтовані.

Обчислення і статистичну обробку результатів дослідження виконано за допомогою сучасних методик. В цілому методичний підхід відповідає вимогам.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГЕМАНГІОМАМИ

В даному розділі дисертант вичерпно аналізує клініко-лабораторні характеристики гемангіом з метою оцінки їхнього перебігу на фоні лікування що проводилося та визначення прогностично значущих показників. Детально

описано клініко-анатомічні характеристики гемангіом у дітей ретроспективної групи та методи лікування які застосовувалися. Автор наводить переконливі клінічні приклади. Проведено статистичну обробку результатів лікування та їх порівняння у дітей проспективної та ретроспективної груп.

РОЗДІЛ 4. МОДЕЛІ ПРОГНОЗУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ

У розділі наведено аналіз результатів лікування гемангіом та визначено прогностично значущі показники. Автором проведено докладний опис побудови прогностичних моделей та створення системи прийняття рішення лікарем що до вибору методу лікування. Визначено середні значення помилок розроблених моделей прогнозу.

Аналіз і узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації логічно відображають зміст роботи, обґрунтовані, сформульовані чітко, містять нові науково-практичні положення в питаннях діагностики і лікування дітей з гемангіомами, відповідають меті, завданням дослідження та його змісту. Запропоновані методи діагностики і лікування доцільно впроваджувати в педіатричну практику.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових публікаціях.

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.).

Недоліки дисертаційної роботи щодо змісту і оформлення.

В процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні зауваження:

1. В розділі Методи дослідження необхідно вказати вид дослідження, а не методику.

При рецензуванні даного дисертаційного дослідження виникли наступні питання:

1. Чому Ви називаєте систему прогнозування «прогностичною моделлю».
2. Чи правильно називати гемангіому пухлиною. Якщо так, то чому?
3. Які показники чи фактори є провідними у виборі стратегії лікування, які не були розроблені до Вашого дослідження?

ЗАКЛЮЧЕННЯ

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:

Директор ДУ «Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
академії медичних наук України»

м. Харків

д.мед.н., професор



Красносельський М. В.