

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора **ЗАІЧКО Наталії Валентинівни**, завідувача кафедри біохімії ім. професора О. О. Пентюка Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ВНМУ ім. М.І. Пирогова Мельниченка Миколи Володимировича на тему: «Оптимізація періопераційної інфузійної терапії з використанням неінвазивного моніторингу гемодинаміки для профілактики хірургічних інфекцій», представлену до захисту в спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.121, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України № 61 від 03 червня 2024 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 10 від 31 травня 2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **1. Актуальність обраної теми дисертації.**

Серед інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, провідне місце посідають хірургічні інфекції, які збільшують тривалість лікування, вимагають повторної госпіталізації і суттєво підвищують летальність. Своєчасна діагностика хірургічних інфекцій є важливою передумовою адекватної терапевтичної корекції стану пацієнта. Як свідчить досвід останньої коронавірусної пандемії, такі традиційні маркери активності запального процесу як кількість лейкоцитів у крові та С-реактивний білок не завжди спрацьовують як предиктори перебігу інфекційного процесу і ефективності лікування реанімаційних пацієнтів. Чутливим і специфічним маркером бактеріальних септичних ускладнень вважається екстратиреоїдний прокальцитонін, який може слугувати інформативним критерієм для оцінки ефективності різних варіантів періопераційної інфузійної терапії.

Серед потенційно перспективних лабораторних предикторів хірургічних інфекцій слід відзначити тол-подібні рецептори 4 типу (TLR-4), які першими реагують на появу бактеріального ліпополісахариду в циркуляторному руслі і активують сигнальні системи ядерного фактора NF- $\kappa$ B, цитокинову мережу, стимулюють синтез плазменних та клітинних медіаторів запалення. Слід відзначити, що рівень розчинних TLR-4, які циркулюють в крові, може зростати в умовах і локального, і генералізованого запального процесу, на відміну від прокальцитоніну, який має більшу інформативність за бактеріального сепсису.

Загальноприйняті рекомендації щодо реалізації стратегії інфузійної терапії у хірургічних пацієнтів є неоднозначними, тому визначення динаміки змін чутливих біомаркерів впродовж лікування (у тому числі рівнів прокальцитоніну, інтерлейкінів, тол-подібних рецепторів), є важливим елементом оцінки ризику розвитку інфекційного процесу в періопераційному періоді та оптимізації критеріїв вибору лікувальної тактики.

Зважаючи на вказане, дисертаційна робота Мельниченка Миколи Володимировича на тему: «Оптимізація періопераційної інфузійної терапії з використанням неінвазивного моніторингу гемодинаміки для профілактики хірургічних» є своєчасною та актуальною для теоретичної і практичної медицини.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота Мельниченка М.В. виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним патентно-інформаційним пошуком, чітко визначеною метою дослідження та сформульованими завданнями, необхідними для її досягнення. Застосовані методи дослідження цілком обґрунтовані, адекватні і достатні для реалізації поставлених задач. Так, автором використані інформаційно-аналітичні (систематизація та узагальнення літературних даних щодо оптимізації періопераційної інфузійної терапії та можливими ускладненнями неадекватної

ресусцитації); мікробіологічні (мікроскопічний метод, бактеріологічний метод); клініко-лабораторні (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, визначення рівня сатурації, неінвазивних показників центральної гемодинаміки); імуно-біохімічні (визначення рівня TLR-4, прокальцитоніну) методи. Відмічено ретельне виконання статистичної обробки отриманих результатів дослідження за допомогою ліцензованих програм для статистичного аналізу. Вищезазначене дозволило автору отримати статистично значущі результати як стосовно конкретних показників в групах дослідження, так і стосовно відмінностей за даними показниками між групами дослідження, які були зафіксовані в первинній документації, детально узагальнені та проаналізовані. Висновок комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І Пирогова свідчить про відповідність проведених досліджень вітчизняним та міжнародним біоетичним нормам на етапах планування та виконання роботи (протокол № 9 від 12.11.2020; протокол №4 від 01.04.2024). Основні положення дисертації та висновки, зроблені після ретельного узагальнення та аналізу отриманих результатів, логічні, відповідають завданням дослідження, повністю розкривають наукове обґрунтування мети роботи.

Наукові праці здобувача оформлені на належному науковому рівні, пройшли усі етапи експертних оцінок. За результатами досліджень опубліковано 11 наукових праць: 2 статті у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 4 в іноземних фахових наукових журналах, які входять до міжнародної наукометричної бази Scopus (2 з яких також індексуються у базі Web of Science), 5 тез – в матеріалах конгресів та конференцій. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях, у тому числі з міжнародною участю.

**3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

На основі одержаних автором даних, поглиблено наукові уявлення щодо оптимізації періопераційної інфузійної терапії, встановлено особливості прояву

інфекційного процесу на основі мікробіологічної та імуно-біохімічної оцінки динаміки маркерів запалення.

Вперше на основі показників неінвазивного моніторингу центральної гемодинаміки було розроблено концепцію індивідуалізованої цілеспрямованої періопераційної інфузійної терапії на основі змін значень серцевого викиду на введення рідини. Доведено зниження мікробного навантаження та показників прокальцитоніну з рівнем сигнальних молекул імунної відповіді TLR-4 в післяопераційному періоді у пацієнтів, у яких дотримувались цієї тактики.

Дисертантом вперше мікробіологічно доведено високу ефективність застосування цілеспрямованої інфузійної терапії в комплексній програмі антибіотикотерапії інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, що сприяло швидшій деколонізації трахеобронхіального біотопу умовно-патогенними мікроорганізмами та зниженню рівня TLR-4 впродовж усього періоду лікування важких хірургічних хворих.

Вперше проведена комплексна оцінка стану центральної гемодинаміки (методом esCCO – розрахункового безперевного серцевого викиду), парціального тиску кисню в артеріальній крові ( $P_{aO_2}$ ), рівня мікробного навантаження, прокальцитоніну, TLR-4 залежно від динаміки показників якості життя пацієнтів за рядом репрезентативних шкал (шкалою рухливості, догляду за собою, звичайної повсякденної діяльності). Засвідчено, що застосування цілеспрямованої періопераційної інфузійної терапії викликає значуще покращення показників прояву інфекційного процесу (у т.ч. зниження мікробного навантаження в ділянці інфекційного запалення, рівня прокальцитоніну в крові) на ранніх етапах лікування.

Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих наукових працях та обговорені на міжнародних конгресах та конференціях.

**4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертантом чітко обґрунтована мета дослідження та визначені основні завдання та методи для їх виконання. Результати отримані на достатній кількості спостережень, основні методи дослідження, які використав автор, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Усі результати дослідження піддані належній обробці статистичними методами, ретельному узагальненню та аналізу з використанням посилань на результати вітчизняних та закордонних дослідників і їх аналітичному порівнянні (загалом – 172 використаних джерела наукової літератури, з них 170 – латиницею).

Отримані результати власних досліджень, усі наукові положення та висновки дисертаційної роботи Мельниченка М. В. належним чином відповідають темі дисертації. Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної дослідником науково-практичної задачі в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Поставлене наукове завдання дисертантом вирішено на високому рівні – успішно виконані усі 5 визначених основних завдань дослідження та повністю досягнута поставлена мета дослідження.

Дисертант показав високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження – за консультативної допомоги наукових керівників визначив тему, мету та сформулював завдання роботи, самостійно виконав патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, статистично обробив результати дослідження, оформив дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковими керівниками (д.мед.н., професором Назарчуком О.А. та д.мед.н., професором Дмитрієвим Д.В.) і сформульовані автором самостійно. Всі етапи дослідження виконані автором

особисто або за безпосередньої участі. Оформлення наукових публікацій виконано дисертантом особисто. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Дисертаційна робота виконана в рамках планових тем науково-дослідних робіт кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України «Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть загрозу здоров'ю людини та розробка засобів боротьби з ними» (№ ДР 0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (№ ДР 0123U101070).

За оцінкою результатів застосування цілеспрямованої тактики періопераційної інфузійної терапії автором доведено достовірне зниження у пацієнтів показників мікробного навантаження в післяопераційних ранах у порівнянні з традиційною тактикою інфузійної терапії, що супроводжувалося позитивною динамікою зниження рівня прокальцитоніну та сигнальних молекул імунної відповіді TLR-4, що має важливе науково-практичне значення в розробці програм періопераційної лікувальної тактики в хворих з високим ризиком післяопераційних інфекційних ускладнень з урахуванням персоніфікованого підходу до їх адекватної ресуситації.

Результати дослідження використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету. Вагомість наукових результатів відзначається їх впровадженням у практичну діяльність лікувальних закладів третинного рівня надання медичної допомоги населенню, а саме КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради», закладу КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», закладу КНП

«Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

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

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр медичного профілю закладів вищої освіти, а також у лікувальних закладах охорони здоров'я.

#### **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Автор не порушував принципів академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи. За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування або фальсифікації даних. Рівень оригінальності дисертації Мельниченка М. В. становить 92,73 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу за загальноживаними фразами.

#### **9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація Мельниченка Миколи Володимировича на тему: **«Оптимізація періопераційної інфузійної терапії з використанням неінвазивного моніторингу гемодинаміки для профілактики хірургічних інфекцій»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науковообґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в оптимізації періопераційної інфузійної терапії з метою профілактики розвитку хірургічних інфекцій на основі проведеного всебічного мікробіологічного, імуно-біохімічного, клінічного обґрунтування використання неінвазивного моніторингу центральної гемодинаміки.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної науки та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам 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 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Рецензент**

завідувач кафедри біохімії ім. О.О. Пентюка  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М. І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

**Наталія ЗАІЧКО**