

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Кравець Ольги Вікторівни

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та
медицини невідкладних станів

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Мельниченка Миколи Володимировича

**«Оптимізація періопераційної інфузійної терапії з використанням
неінвазивного моніторингу гемодинаміки для профілактики хірургічних
інфекцій»,**

представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.121 у

Вінницькому національному медичному університеті

ім. М.І. Пирогова на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань

22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Періопераційна інфузійна терапія залишається актуальним питанням сьогодення. На теперішній час не розроблено єдиних уніфікованих підходів щодо тактики оптимальної рідинної ресуститації, тому що клінічні особливості різняться серед пацієнтів. В усьому світі існують дискусії щодо методик моніторингу ефективності проведення інфузійної терапії, але при цьому загальноновизнаним золотим стандартом оцінки параметрів центральної гемодинаміки та відповіді на інфузію вважається серцевий викид.

Проведені в останні роки дослідження показали, що оптимізація інфузійної терапії для стабілізації гемодинаміки зменшує ризик інфекційних ускладнень після хірургічних втручань. З огляду на це, оптимізація тканинної перфузії у хірургічних пацієнтів залежить від індивідуального підходу та спрямована на оптимізацію доставки кисню шляхом підтримки або збільшення

серцевого викиду. Це зберігає мікробіоцидну функцію імунних клітин і захист органів, особливо чутливих до періопераційної гіпоперфузії.

З численних даних зарубіжної літератури добре відомо, що методика неінвазивного моніторингу серцевого викиду є надійним показником інфузійної терапії в періопераційному періоді. Вченими описані переваги її застосування в порівнянні з іншими наявними методиками, що дозволяє прогнозувати ризик ускладнень та допомагає вчасно провести корекцію інфузійної терапії, зменшуючи ймовірність виникнення післяопераційної інфекції

Все вищезазначене свідчить про те, що дисертаційна робота Мельниченка М. В., яка присвячена оптимізації періопераційної інфузійної терапії з використанням неінвазивного моніторингу гемодинаміки для профілактики хірургічних інфекцій, є своєчасною і актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота М.В. Мельниченка виконана в рамках НДР кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) 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» (№ держреєстрації 0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), де дисертант є співвиконавцем.

Дослідження ґрунтується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі: 136 обстежуваних, з яких 64 пацієнти дорослого віку та 72 пацієнти юнацького віку. Під час виконання роботи було дотримано необхідні вітчизняні та міжнародні біоетичні норми (висновок комісії з біоетики протокол № 9 від 12.11.2020 та протокол № 4 від 01.04.2024 р.). Всі мікробіологічні дослідження виконані на базі бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України (Свідоцтво про технічну компетентність

№ 115/21). Імуно-біохімічні дослідження проведені на кафедрі біологічної та загальної хімії в умовах акредитованої науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02.03.2015 р.). Належний науковий рівень дисертаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її виконання.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи Мельниченка М.В. в повній мірі висвітлені в наукових працях. За матеріалами дисертації опубліковано 11 публікацій. Серед них 2 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті – в іноземних фахових наукових журналах, які входять до міжнародної наукометричної бази Scopus. При цьому, основні наукові результати дисертації Мельниченка М.В. опубліковані у одному журналі категорії Б, рекомендованому МОН України та трьох іноземних фахових журналах, які цитуються у Scopus. Крім того, результати досліджень презентувались на науково-практичних конференціях професійного спрямування, та викладені у 5 тезах доповідей. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях дозволило впровадити їх у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я. Це підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертанта.

3. Новизна представлених результатів проведених здобувачем досліджень

Наукова робота Мельниченка М.В. характеризується безперечною науковою новизною. Так, в дисертації вперше на основі показників моніторингу неінвазивного серцевого викиду було розроблено рекомендації цілеспрямованої періопераційної інфузійної терапії та доведено зниження в післяопераційному періоді рівня мікробного навантаження та зниження рівня показників маркерів інфекційного процесу (прокальцитоніну, тол-подібних

рецепторів 4 типу (TLR-4)) у хірургічних пацієнтів з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з наданням медичної допомоги.

У роботі дисертанта вперше репрезентовані дані використання системи підтримки прийняття рішень Burn Navigator для вдосконалення інфузійної тактики опікових хворих протягом перших 24 годин після поступлення з оцінкою показників неінвазивного серцевого викиду.

Доказово підтверджено переваги застосування цілеспрямованої інфузійної терапії в комплексній програмі лікування інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (вентилятор-асоційована пневмонія). При цьому спостерігалось швидше зниження рівня мікробної колонізації трахеобронхіального аспірату одночасно зі зниженням рівня TLR-4. За цих умов також відмічалось зниження об'єму добової інфузії, починаючи з 3 доби, в порівнянні з пацієнтами, які отримували інфузійну терапію згідно загальноприйнятих підходів.

Дістало подальшого розвитку вивчення періопераційного гемодинамічного впливу адаптивного підтримуючого режиму вентиляції та режиму вентиляції по тиску на основі оцінки даних неінвазивного моніторингу серцевого викиду. Водночас, автором було встановлено, що обраний режим істотно впливає як на набір параметрів вентиляції, так і на серцевий викид, що дозволило розробити концепцію гемодинамічно протективної вентиляції.

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

Наукові положення, які викладено в дисертації є обґрунтованими, оскільки базуються на результатах власних досліджень. Для досягнення мети роботи автор визначив 5 завдань, які послідовно та логічно дозволили досягти цієї мети. Загальна кількість досліджень є цілком достатньою для формулювання основних наукових положень і висновків, на що вказує загальна кількість досліджень (136 пацієнтів, з яких 64 обстежуваних дорослого віку та 72 пацієнти юнацького віку). Формування досліджуваних груп, відбір пацієнтів,

підбір методик цілком обґрунтований, адже останні відповідають поставленим меті та завданням. Кількість пацієнтів є достатньою для обґрунтування результатів та підтвердження їх достовірності. У процесі роботи здобувачем використано адекватні загальнонаукові, клінічні, мікробіологічні, лабораторні, імуно-біохімічні, статистичні методи, що дозволяють вважати наукові положення і висновки обґрунтованими. Наукова робота виконана на сучасному науково-методичному рівні у відповідності з вітчизняними та міжнародними біоетичними нормами, що підтверджено комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, що засвідчено відповідними протоколами (протокол № 9 від 12.11.2020 р. та № 4 від 01.04.2024 р.). Всі теоретичні узагальнення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень. Тому, вважаю наукові положення та висновки дисертації обґрунтованими, узгодженими з метою та задачами дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

В процесі підготовки та виконання дисертаційного дослідження автором проведений інформаційно-патентний пошук, у роботі проаналізовано 172 джерел (170 латиницею, 2 кирилицею) зарубіжної і української літератури переважно за останні роки, цілком логічно вибрано важливий, перспективний та своєчасний напрямок роботи, що дало змогу поставити наукове завдання, сформулювати мету роботи, здійснити вибір методів її досягнення. Дисертант опрацював та провів ретельний аналіз матеріалів наукової літератури за темою дослідження, що відобразилось у високому рівні систематизації відомих знань у огляді літератури дисертації. Аналіз наукової новизни, теоретичного та практичного значення роботи, ступеню впровадження її результатів переконливо свідчать, про оволодіння в повній мірі методологією наукової діяльності Мельниченком М.В., що надало змогу виконати поставлене наукове завдання на високому науково-методичному рівні. Автор самостійно виконав дослідження, опрацював отримані дані, провів інтерпретацію та аналіз одержаних результатів та їх співставлення з відомими даними наукової

літератури, написав усі розділи власних досліджень, самостійно оформив дисертаційну роботу відповідно до загальноприйнятих вимог.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані Мельниченком М. В. результати дослідження вирішують актуальне завдання медицини щодо поглиблення розуміння впливу періопераційної інфузійної терапії на розвиток хірургічних інфекцій, зокрема, при неінвазивному моніторингу серцевого викиду. Підтримка центральної еуволемії та її корекція обґрунтовує нові персоніфіковані підходи до використання неінвазивного моніторингу центральної гемодинаміки. Дослідження має вагомое теоретичне і практичне значення для широкого кола здобувачів вищої освіти, науковців та фахівців, котрі працюють у галузях анестезіології, мікробіології, хірургії та інших галузей медицини.

Результати дослідження впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; а також в практичну діяльність закладу КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», закладу КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», закладу КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради».

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Структура та обсяг дисертації Мельниченка М. В. відповідає вимогам чинних норм, вона написана грамотно у науковому стилі українською мовою на 150 сторінках машинопису. Містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ, де описані матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, розділ аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел, що складається із 172 найменувань (170 латиницею, 2 кирилицею), додатки. Робота ілюстрована 30 рисунками та 12 таблицями.

У **вступі** дисертант обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, чітко визначає напрямок наукового дослідження, наводить мету та формулює завдання, визначає об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, структуру та обсяг дисертації та 11 публікацій, що висвітлюють результати роботи та їх оприлюднення на конференціях та наукових форумах.

Перший розділ дисертації містить огляд актуальних літературно-інформаційних джерел, написаний літературною мовою, згідно традиційної структури. В даному розділі автор розкриває сучасний стан науково-практичної задачі періопераційної інфузійної терапії, як компоненту протоколів ERAS, а також дисертант детально описує методики гемодинамічного моніторингу та ускладнення, які виникають при неадекватній інфузії.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» описано дизайн клінічного дослідження (критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження, клінічна характеристика та розподіл по групам), описані методи клінічних, мікробіологічних, імуно-біохімічних, інструментальних досліджень, включаючи повний опис проведених методик та визначення досліджуваних показників. Опис методик супроводжується бібліографічними посиланнями на першоджерела. В розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та вказано на дотримання етичних норм при проведенні досліджень. Описані методики відповідають встановленим вимогам та протоколам.

У **третьому розділі** автором проведено дослідження впливу різних стратегій інфузійної терапії на ризик розвитку періопераційних інфекційних ускладнень у опікових хворих, а також вивчено гемодинамічну ефективність використання системи Burn Navigator при ресуститації у перші 24 години після опіку. Отримані результати показали, що своєчасна корекція інфузії згідно показників моніторингу неівазивного серцевого викиду у поєднанні з рекомендаціями існуючих програм ресуститації дозволяє підтримувати стабільність гемодинамічного статусу пацієнта та супроводжується

достовірним раннім зниженням мікробної колонізації та нормалізації маркерів запальної відповіді. Розділ написаний в чіткій, логічній послідовності, достатньо ілюстрований табличним і наглядним матеріалом та завершується резюме.

У **четвертому розділі** дисертаційної роботи подано результати досліджень особливостей перебігу інфекційного процесу у пацієнтів з вентилятор-асоційованою пневмонією при різних тактиках інфузійної терапії. При цьому оцінка ефективності ресусцитації проводилась під контролем показників центральної гемодинаміки методом esCCO.

В **п'ятому розділі** дослідження представлено результати періопераційного дослідження гемодинамічного впливу адаптивного режиму вентиляції та режиму вентиляції по тиску. При цьому менш виражений гемодинамічний ефект адаптивного режиму вентиляції характеризувався нижчими показниками дихального об'єму та значень рушійного тиску.

У **шостому розділі** роботи представлено результати досліджень динаміки змін показників неінвазивного серцевого викиду методом esCCO, показників парціального тиску кисню, рівня мікробного навантаження, прокальцитоніну та їх вплив на динаміку змін якості життя опікових хворих за шкалою рухливості, шкалою догляду за собою, шкалою звичайної повсякденної діяльності в залежності обраної тактики інфузійної терапії.

Характеризуючи, загалом розділи власних досліджень, необхідно підкреслити, що Мельниченко М. В. провів багатогранні та об'ємні дослідження, які заслуговують на увагу як у науковому, так і в практичному плані. Кожен підрозділ завершується резюме, переліком публікацій автора, які відображають отримані результати.

У розділі **«Аналіз та узагальненні результатів дослідження»** об'єднано та систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз, співставлення із відомими літературними даними, що й дозволило надати науково обґрунтовані висновки.

У **висновках** (в кількості 7) викладено найбільш вагомі наукові результати, які виходять з проведеної наукової роботи. Висновки цілком відповідають поставленим завданням роботи, ґрунтуються на результатах власних досліджень, викладені чітко та мають наукове значення.

Список використаних джерел, в якому переважають публікації останніх 5-10 років, оформлений згідно з існуючими вимогами держстандарту (APAstyle) включає 172 найменування, з яких 170 викладено латиницею, 2 кирилицею і відображає широке опрацювання дисертантом даних літератури.

В **додатках** наведений перелік актів впровадження результатів роботи, список праць за темою дисертації, їх оприлюднення на наукових форумах різного рівня.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Наукові результати роботи, що викладені в дисертації та наукових публікаціях Мельниченка М. В., можуть бути використані в лекційних курсах з анестезіології, мікробіології, біохімії, хірургії вищих навчальних закладів медичного профілю, зокрема при підготовці здобувачів вищої освіти в галузі 22 «Охорона здоров'я» та у практичній роботі лікарів.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Усі розділи написані грамотно та зрозуміло, матеріал викладено логічно і послідовно. Водночас із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи слід висловити ряд зауважень щодо її змісту та оформлення, а саме:

1. В роботі зустрічаються поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні неточності технічного характеру.

2. В розділі «Матеріали і методи» викладено деякі загальновідомі стандартні методики, деталізований опис яких наводити не обов'язково, можна обмежитися лише посиланням на літературне джерело з короткою характеристикою відповідної методики.

3. Таблиці 5.3. та 5.4 мають досить великий обсяг. Їх можна було би винести в додатки.

Ці зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукової та практичної цінності даної роботи.

В якості наукової дискусії хотілось би почути думку автора з наступних питань:

1. Чи варто оцінювати абсолютні значення серцевого викиду за методикою esCCO, яку Ви використовували у дослідженні? Чи відомо Вам її точність у порівнянні з іншими методиками вимірювання серцевого викиду?

2. На Вашу думку, чим можна пояснити достовірно швидше зниження мікробного навантаження у вогнищі інфекційного запалення при застосуванні персоніфікованої інфузійної терапії з використанням esCCO у порівнянні з традиційною тактикою?

10. Дані щодо відсутності порушень академічної доброчесності

На підставі фахового аналізу тексту, в т.ч. кількісних даних дисертації і наукових праць здобувача, публікацій інших авторів за близькою тематикою не виявлено ознак академічного плагіату або самоплагіату, фабрикації або фальсифікації. З використанням on-line сервісу Anti-Plagiarism, рівень оригінальності становить 92,73 %. Сумнівів у наукових досягненнях М. В. Мельниченка немає, порушення академічної доброчесності відсутні.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Мельниченка Миколи Володимировича на тему: «Оптимізація періопераційної інфузійної терапії з використанням неінвазивного моніторингу гемодинаміки для профілактики хірургічних інфекцій», подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійно виконаною, завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для медичної науки і практики. Вона характеризується значним рівнем новизни отриманих результатів, їх

теоретичною та практичною значимістю, високим рівнем узагальнень і висновків, а також технічним оформленням роботи. Отримані результати вирішують важливе науково-практичне завдання медицини, а саме вдосконалення періопераційної тактики інфузійної терапії з метою профілактики розвитку хірургічних інфекцій на основі проведеного комплексного мікробіологічного, імуно-біохімічного, клінічного обґрунтування використання неінвазивного моніторингу серцевого викиду.

За актуальністю теми дисертації, обґрунтованістю вибору методів наукових досліджень, рівнем їх виконання, науковою новизною отриманих результатів, їхньою достовірністю повнотою викладу в наукових публікаціях і оприлюдненні науковій громадськості в матеріалах наукових форумів, теоретичним і практичним значенням основних положень, аргументованістю висновків робота цілком відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12.01.2022 р. (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року № 507), а її автор, Мельниченко Микола Володимирович, заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

**доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри анестезіології,
інтенсивної терапії та медицини
невідкладних станів ФПО
Дніпровського державного медичного
Університету**

Ольга КРАВЕЦЬ