

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри хірургії №2 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Шаповала Сергія Дмитровича на дисертаційну роботу Романюк Владислави Павлівни «Інфекційні ускладнення після обширних резекцій печінки», яка подана до спеціалізованої вченої ради PhD 8692 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, що створена відповідно до наказу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протокол № 9 від 24.04.2025, для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність

Станом на сьогодні інфекційні ускладнення залишаються провідною причиною госпітальної смертності у пацієнтів після обширних резекцій печінки. В умовах зростання резистентності збудників до широкого спектра антибіотиків, виникає нагальна потреба у переоцінці підходів до антибіотикотерапії після великих гепатектомій. Стандартні профілактичні режими виявляються недостатніми, що зумовлює високу частоту післяопераційних інфекційних ускладнень, зокрема внутрішньо- печінкових абсцесів, холангітів, пневмоній та сепсису.

Водночас у клінічній практиці відсутні чіткі рекомендації щодо диференційованого підходу до антибіотикопрофілактики та лікування інфекцій у пацієнтів з різними формами жовчної обструкції або без неї. Не визначені також предиктори, що можуть бути використані для раннього виявлення інфекційних ускладнень, корекції тривалості або обсягу антибіотикотерапії, уникнення поліпрагмазії та зниження токсичного навантаження. Важливим є вивчення факторів, що можуть бути асоційовані з виникненням інфекційних ускладнень, щоб на передопераційному етапі максимально спрогнозувати можливі алгоритми.

Таким чином, вивчення інфекційних ускладнень з фокусом на антибіотикотерапію у пацієнтів після обширних резекцій печінки в умовах гепатобіліарної патології є надзвичайно актуальним. Це дозволяє не лише

покращити клінічні результати, а й формує передумови для раціонального використання антимікробних препаратів, що є критично важливим з погляду глобальної проблеми антибіотикорезистентності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи “Патогенетичні механізми розвитку, особливості перебігу, діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів за умов мультиморбідності” (номер державної реєстрації: 0123U100952, термін виконання: 01.2023 – 12.2026). Робота була виконана на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Дисертант є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Дисертаційна робота містить цілісний оригінальний підхід до розв'язання складної наукової задачі і складає тим самим передумови для оптимізації лікування інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки. Методологічний підхід, який обрано при виконанні наукового дослідження, слід вважати правильним і оптимальним для розв'язання сформульованої мети і завдань роботи. В ньому чітко прослідковуються логічно-послідовні і ідеологічно підпорядковані один одному етапи наукового пошуку. Методичний аспект дисертаційної роботи заслуговує на особливий позитивний наголос, оскільки застосовано сучасні і адекватні завданням клінічні, лабораторні, цитологічні, імунологічні, бактеріологічні та математично-статистичні методи. Вірно обраний методологічний підхід наукового дослідження, повноцінно реалізована логічно-послідовна етапність дослідницького пошуку, вагомий за якісними і кількісними характеристиками клінічний матеріал, сучасний методичний підхід з використанням адекватних і достовірних методик обстеження, опрацювання одержаних результатів методами варіаційної статистики - все це складає вагоме підґрунтя високої

вірогідності положень, заключень і висновків дисертаційного дослідження, які не викликають жодних сумнівів.

Дисертанткою вперше було проаналізовано, що збудниками післяопераційних інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки є бактерії 15 видів. Встановлено, що у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки достовірно частіше зустрічались пневмонія, холангіт, інфекції ділянки хірургічного втручання, інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з холангітом, інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу.

Практичне значення отриманих результатів

На підставі одержаних результатів аспіранткою було сформовано ряд практичних рекомендацій, які можуть бути ефективно застосовані для оцінки факторів перед оперативним втручанням. По-перше, це пацієнти зі специфічними комбінаціями захворювань такі як артеріальна гіпертензія + серцева недостатність або артеріальна гіпертензія + венозна хвороба нижніх кінцівок + тромбофлебіт на фоні біліарної обструкції, мають вищий ризик інфекційних ускладнень. Також при плануванні лікування важливо враховувати такі фактори, як індекс маси тіла ≥ 25 кг/м², рівень альфа-фетопротейну понад 100 мкг/л, інтраопераційна крововтрата більше 400 мл, наявність біліарної обструкції в анамнезі та індекс коморбідності за шкалою Charlson, оскільки ці фактори підвищують ймовірність інфекційних ускладнень.

В роботі обґрунтовано важливість проведення мікробіологічного дослідження жовчі, включаючи Synergy-тест, перед оперативним втручанням або інтраопераційно задля застосування персоніфікованої антибіотикотерапії, що буде в подальшому запобігати розвитку антибіотикорезистентності.

На жаль, я не знайшов підрозділу, де основні положення дисертації були впроваджені в практичну діяльність лікувальних закладів та освітній процес. Можливо ці питання дисертантка висвітлить у своєму виступі.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 4 наукові статті, в тому числі 2 статті, що індексується у наукометричній базі Scopus, та 2 статті у наукових фахових виданнях за переліком МОН України у виданнях категорії Б, 1 теза доповіді на науково-практичній конференції. Матеріали дослідження були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів, (усна доповідь, Київ, 17 вересня 2024 р). та на Національному терапевтичному конгресі з міжнародною участю «АІМ 2025», (Київ , 23-25 квітня 2025 року, усна доповідь).

Структура та обсяг дисертації, її завершеність в цілому

Робота написана за класичними принципами та викладена українською мовою на 149 сторінках, містить анотацію, вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 22 таблиць, 22 рисунків. Список використаних джерел наукової літератури складається з 254 найменувань більшість з яких не старше 5 років та підкреслюють актуальність обраної аспірантом тематики дослідження.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час рецензування дисертаційної роботи Романюк Владислави Павлівни не виявлено порушень академічної доброчесності.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота за своєю актуальністю, новизною отриманих результатів, об'ємом проведених досліджень, їх теоретичним та практичним значенням, рівнем методичного та методологічного вирішення сформульованих завдань, що сприяють розв'язанню важливої задачі

хірургічного профілю, повною мірою відповідає рівню дослідження доктор філософії.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, в якому чітко зазначена мета і завдання, вірно обрано методологічні і методичні інструменти їх реалізації, витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом даних, виявлено закономірності та сформульовані науково-практичні положення, які слід вважати вірогідними і такими, що не викликають сумнівів.

Вступ написаний повноцінно і включає всі складові, які передбачені вимогами до дисертації. У вступі достатньо переконливо обґрунтовано доцільність вибору і актуальність теми наукового дослідження. Мету сформульовано чітко і конкретно, завдання викладено логічно-послідовно.

Розділ 1. «Сучасні погляди на виникення інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки (огляд літератури)» є обширним оглядом сучасних знань про основні позиції, на яких побудовано дослідження, а саме інформація про гепатоцелюлярну карциному, холангіокарциному, метастазування колоректального раку в печінку, хірургічні резекції печінки та інфекційні ускладнення, окремо розкрита тема антибіотикорезистентність та бактерії групи ESKAPE.

Підводячи узагальнений підсумок огляду літератури, слід зауважити, що він, в цілому, віддзеркалює зміст предмету дисертаційного дослідження, написаний в аналітичному ключі і повноцінно.

Розділ 2. «Матеріали і методи дослідження» дає клінічну характеристику хворих основної та контрольної групи. У дослідження було залучено 105 пацієнтів, які були розподілені на 2 статистично однорідні за віком та статтю групи (середній вік 1 групи $60,2 \pm 10,7$ років, групи 2 – $63,5 \pm 11,4$ років.), зокрема основну (1) групу склали 52 пацієнти з гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою та метастазами

колоректального раку в печінку з біліарною обструкцією, контрольна група (2) була представлена 53 пацієнтами з гепатоцелюлярною карциномою, холангіо-карциномою та метастазами колоректального раку в печінку без біліарної обструкції. Також дисертанткою була проведена статистична обробка результатів розподілу за варіантами резекцій печінки, терміну оперативного втручання, інтраопераційної крововтрати та інше. Оцінка коморбідності проводила за допомогою індексу Charlson, що викладено на одному з прикладів в даному розділі. Це методологічно вірне рішення, яке заслуговує схвалення.

Розділ 3. «Інфекційні ускладнення після обширних резекцій печінки». Даний фрагмент дослідження містить інформацію, яка стала фундаментом дослідження дисертантки, а саме частота інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки та спектр збудників. Визначено, що у пацієнтів після обширних резекцій печінки у 1 (основній) групі достовірно частіше ніж у 2 (контрольній) групі зустрічалися пневмонія (17,3%) ($p_{1-2}=0,03$), холангіт (15,4%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з холангітом (11,5%) ($p_{1-2}=0,04$), інфекції області хірургічного втручання в поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,5%) ($p_{1-2}=0,04$). Згідно аналізу мікробіологічних досліджень у пацієнтів основної групи достовірно частіше, ніж у пацієнтів 2 групи, ідентифікувались грампозитивні мікроорганізми (38,5% проти 11,3%): *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mitis*; грамнегативні мікроорганізми (53,8 % проти 22,6%): *Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Enterobacter aerogenes*.

Зауважень по даному розділу нема.

Розділ 4. «Чинники, що впливають на розвиток післяопераційних інфекційних ускладнень» охопили декілька аспектів даного питання, а саме визначення величини вимірюваного коефіцієнту дифузії на передопераційному етапі за допомогою мультипараметричного МРТ дослідження, визначено певні асоціації хвороб, що фіксувались у пацієнтів

частіше з інфекційними ускладненнями та фактори, що асоціювались з даними ускладненнями. Дисертанткою надано вичерпну інформацію про доведену кореляцію між значенням ВКД та прогнозуванням виживаності та безрецидивності пухлин, та базуючись на цьому наведена альтернативна гіпотеза, яка ґрунтується на припущенні, що існує кореляційний зв'язок між значенням вимірюваного коефіцієнту дифузії та прогнозування розвитку інфекційних ускладнень - при значенні показника менше $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с прогнозується розвиток післяопераційного інфекційного ускладнення, при значенні показника понад $1,38 \times 10^{-3}$ мм²/с - сприятливий перебіг післяопераційного періоду. Дане припущення є темою для дискусій і можливого проведення більш широких рандомізованих досліджень.

В роботі висвітлено питання факторів, що асоціюються з розвитком інфекційних ускладнень та наведені важливі висновки цього фрагменту - ІМТ (надмірна маса, ожиріння), рівень альфа-фетопротейну, біліарна обструкція, інтраопераційна крововтрата, тривалість операції, індекс коморбідності розрізнялися між групами з ускладненнями і без ускладнень, з р- значеннями $\leq 0,05$ відповідно. Інші чинники були статистично не значущими.

Розділ заслуговує цілковитого схвалення та заперечень не викликає.

Розділ 5. «Антибіотикорезистентність збудників інфекційних ускладнень у хворих зі первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій». Розділ є логічним продовженням дослідження та відповідає на питання розроблення алгоритмів емпіричної терапії, базуючись на визначенні чутливості та резистентності штамів, які найчастіше були ідентифіковані у пацієнтів, а саме *Escherichia coli* та *S. Aureus*. Дисертанткою було визначено, що у групі 1 резистентність штамів *Staphylococcus aureus* становила (інтервал максимум – мінімум) від 50,0 % для гентаміцину до 4,5 % для лінезоліду; у групі 2– від 27,3 % для гентаміцину та левофлоксацину до 9,1 % для меропенему, циластатин/іміпінем, рифаксиміну, сульбак- таму, сульбактам/цефоперазон,

піперацилін-тазобактам відповідно. Резистентність штамів *Escherichia coli* у групі 1 становила від 71,4 % для сульбактаму до 7,1 % для цефоперазону; у групі 2– від 28,6 % для колістину та сульбактаму до 14,3 % для левофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульбактам/цефоперазон відповідно.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів роботи» підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх у порівнянні з сучасними даними науково-медичної літератури.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Для виконання сформульованих завдань дисертаційної роботи аспіранткою були застосовані сучасні методи дослідження. Це: загальноклінічні, лабораторні, мікробіологічні (ідентифікація виділених штамів за морфологічними, тінкторіальними, культуральними та ферментативними властивостями за допомогою мас-спектрометричного аналізатора; визначення чутливості виділених штамів до антибактеріальних препаратів диско- дифузійним методом з Synergy-тестом, радіологічні (доплерографія, КТ з рентгеноконтрастуванням, мультипараметрична МРТ з магнітоконтрастуванням), статистичні методи обробки отриманих результатів. Застосований комплекс клінічних, радіологічних, біохімічних і мікробіологічних методик дозволив об'єктивізувати дослідження та отримати нові дані в аспекті ідентифікації післяопераційних інфекційних ускладнень. Дослідження проводили одними і тими самими методами, в одній і тій самій лабораторії та, за можливості, за інших рівних умов, щоб інтерпретація результатів була коректною, забезпечувалася їх порівнюваність, особливо під час повторних досліджень, наприклад, при моніторингу або динамічній оцінці стану хворого.

Комплекс методів гарантовано забезпечив те, що інтерпретація результатів вимірювань буде краще відображати фундаментальні властивості

самого досліджуваного об'єкта, а не особливості застосованих методів. Аспіранткою були використані адекватні до поставленої мети та сформованих задач методи статистичного аналізу, який проводився із застосуванням статистичного пакету Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1. Всі представлені результати дослідження відповідали високому рівню достовірності. Достовірність отриманих наукових даних та сформованих положень в дисертаційній роботі не викликає сумніву. За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 4 висновки, які в повній мірі розкривають завдання дослідження. Сформульовані аспіранткою висновки та практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного аспіранткою дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота являє собою завершене наукове дослідження, в якому чітко зазначена мета і завдання, вірно обрано методологічні і методичні інструменти їх реалізації, витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом даних, виявлено закономірності та сформульовані науково-практичні положення, які слід вважати вірогідними і такими, що не викликають сумнівів.

Дисертаційна робота, як і кожне наукове дослідження, не позбавлена ряду недоліків і зауважень. До основних з них можна віднести наступні. Так, розділ 1 «Огляд літератури», хоча і містить дані значної кількості літературних джерел як вітчизняних, так і іноземних авторів, однак бажано було б, щоб вітчизняні джерела цитувалися за останні 5 років. В II розділі чітко не пояснено, яка тактика лікування застосовувалася у останніх хворих, що не увійшли до контрольної та основної груп? Зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи, окрім орфографічних поодиноких помилок та стилістичних помилок, не було не виявлено. Було би доречно

більш деталізовано дослідити рівень резистентності інших мікроорганізмів, окрім представлених. Однак ці зауваження не знижують наукової та практичної значущості отриманих результатів цієї наукової праці.

Хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. Серед збудників *St. aureus* скільки було MRSA-штамів?
2. Який відсоток серед спостерігаємих Вами ускладнень припадало на сепсис?

Висновок

Дисертаційна робота Романюк Владислави Павлівни «Інфекційні ускладнення після обширних резекцій печінки» є завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації. Вона відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами) та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України 12.01.2017 №40, а автор заслуговує присудження їй ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Заслужений лікар України, доктор медичних наук,

професор, професор кафедри хірургії №2

навчально-наукового інституту післядипломної

освіти Запорізького державного медико-

фармацевтичного університету,

Лауреат Державної премії України

Сергій Шаповал

