

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної хірургії та урології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Польового Віктора Павловича на дисертаційну роботу Богачука Максима Григоровича на тему «Імунокорекція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом», подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.03 у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія (22 «Охорона здоров'я»)

Актуальність теми. Дисертаційна робота присвячена вирішенню однієї з найбільш гострих проблем сучасної хірургії - лікуванню гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Актуальність обраного напрямку не викликає сумнівів, адже, за даними IDF та IWGDF, кількість таких хворих невпинно зростає, а результати традиційного лікування залишаються незадовільними через високий ризик ампутацій та рецидивів. Причиною цього є не лише бактеріальна агресія, а передусім глибокий імунометаболічний дистрес, який притаманний діабету.

На сучасному етапі розвитку медицини цукровий діабет 2 типу набув масштабів неінфекційної пандемії, що супроводжується стрімким зростанням кількості його хірургічних ускладнень. Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин на тлі ЦД залишаються однією з провідних причин тривалої непрацездатності, високого рівня інвалідизації та летальності серед осіб працездатного віку. За даними експертів ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації (IDF), ризик розвитку важких інфекцій м'яких тканин у цієї категорії пацієнтів у 10–15 разів перевищує аналогічні показники у загальній популяції, що надає проблемі статусу не лише медичної, а й гострої соціально-економічної.

Традиційні підходи до лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин, які базуються на широкій хірургічній санації та системній антибактеріальній терапії, часто виявляються неефективними. Це обумовлено специфічним патогенетичним фоном — поєднанням діабетичної мікроангіопатії та глибокого імунометаболічного дистресу. Сучасна хірургічна

тактика часто надмірно фокусується лише на антибактеріальній елімінації збудника. Проте, клінічний досвід показує, що в умовах гіперглікемії ми стикаємося з особливим станом імунних клітин — свого роду "функціональним паралічем". Дисертант вельми влучно використовує термін "регенераторне плато" для опису тієї стагнації, яку кожен хірург спостерігає при діабетичній рані. Такий погляд автора на проблему дозволяє по-новому оцінити причини неефективності традиційних методів».

Ключовим бар'єром для одужання є не лише агресивність мікрофлори, а передусім неспроможність організму до активної фагоцитарної відповіді та репарації. Таким чином, пошук та обґрунтування нових методів імуновазоактивної терапії, які б дозволили відновити регенераторний потенціал тканин шляхом синергічного впливу на мікроциркуляцію та внутрішньоклітинний метаболізм фагоцитів, є надзвичайно своєчасним та актуальним науковим завданням, що і було предметом дисертаційного дослідження Богачука Максима Григоровича.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: №0116U006354 державної реєстрації та № 0121U110669 державної реєстрації. Дисертант є співвиконавцем даних тем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та достовірність результатів. Ступінь обґрунтованості наукових положень та достовірність результатів дисертації базується на репрезентативному обсязі клінічного матеріалу (148 пацієнтів), що є цілком достатнім для формування статистично значущих висновків у хірургічній практиці. Автор акцентує увагу на методологічну коректність формування груп порівняння, що дозволило йому нівелювати вплив випадкових факторів та отримати статистично вірогідні дані ($p < 0,05$).

Обрані методи дослідження сучасні, високоінформативні та повністю достатні для вирішення поставлених завдань, чіткі та структуровано описані у розділі «Матеріали та методи дослідження». Обсяг проаналізованого матеріалу

достатній для оцінки його достовірності та наукової обґрунтованості. Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задукоментовані статистично обробленими цифровими даними, які не тільки статистично опрацьовані, а і достатньо проаналізовані, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що впливають із фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненими, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що впливають з фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість. Дисертаційна робота містить нові дані для розв'язання наукової задачі, що стосується підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом патогенетичного обґрунтування та впровадження комплексної схеми терапії, яка базується на синергійному поєднанні таргетної імюнокорекції препаратами мурамілпептидного ряду та відновлення регіонарної мікроциркуляції засобами системної вазодилатації.

Автором вперше патогенетично обґрунтовано концепцію «метаболічної імюнодепресії» у хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. Доведено, що в основі хронізації запалення та формування фази «регенераторного плато» лежить поєднання енергозалежного дефіциту фагоцитарної активності та структурної дезорганізації лімфоцитарного пулу.

На основі морфометричного аналізу верифіковано феномен дисбалансу субпопуляцій лімфоцитів, а саме: зниження частки малих лімфоцитів (до 7 мкм), на тлі компенсаторного «зсуву вправо» (збільшення великих форм >12 мкм), що свідчить про гіперактивацію В-лімфоцитів з функціональною

неповноцінністю і, як наслідок, не забезпечує санації вогнища інфекції.

Доведено, що первинною ланкою зниження бактерицидності нейтрофілів є розлади гліколізу, який забезпечує до 95% енергетичних потреб клітин, що маніфестує як «блокада» енергозалежних процесів дегрануляції та киснезалежного внутрішньоклітинного кілінгу мікроорганізмів.

Встановлено, що зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на тлі метаболічних порушень дозволяє диференціювати рівень ендогенної інтоксикації та прогнозувати ризик прогресування хірургічних ускладнень.

Доведено, що розроблений алгоритм імунокорекції забезпечує морфологічну трансформацію запального інфільтрату та відновлення бактерицидного потенціалу фагоцитів (зростання рівня МПО-позитивних клітин $> (72,0 \pm 6,1\%)$), що стає можливим завдяки ліквідації капілярного сладж-синдрому під впливом супутньої вазоактивної терапії вже на 2–3-тю добу лікування.

На основі комплексного цитологічного та гістологічного моніторингу верифіковано часові параметри переходу від фази запалення до фази регенерації при застосуванні розробленої тактики, що дозволяє об'єктивізувати готовність рани до ранніх реконструктивних втручань.

Встановлено, що подолання імунометаболічного дисбалансу та тканинної гіпоксії зумовлює прискорення неоангіогенезу та впорядковане формування грануляційної тканини, що клінічно маніфестує достовірною редукцією площі ранового дефекту та скороченням термінів стаціонарного лікування.

Практичне значення одержаних результатів роботи полягає у розробці та впровадженні в клінічну практику хірургічних стаціонарів алгоритму комплексної імунометаболічної корекції, що дозволяє суттєво покращити результати надання медичної допомоги цій категорії хворих.

Автором розроблено та впроваджено алгоритм об'єктивного моніторингу ранового процесу на основі комп'ютерної планіметрії, що дозволяє стандартизувати оцінку ефективності лікування.

За результатами проведеного дослідження запропоновано та впроваджено у клінічну практику нову схему імунно-вазоактивної терапії (поєднання мурамілпептидів та простагландинів), яка забезпечує синергічний ефект у

подоланні ішемічного та імунометаболічного компонентів діабетичної ангіопатії.

Визначено діагностичну цінність лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу та фактору форми нейтрофільних гранулоцитів, як об'єктивних маркерів для ранньої диференціації рівнів ендогенної інтоксикації та прогнозування термінів очищення ран.

Дисертантом оптимізовано протокол комплексного лікування хворих на гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі ЦД 2 типу, що дозволило досягти прискорення редукції площі ран на 59,3% до 10-ї доби лікування.

Доведено медико-економічну ефективність розробленої тактики, що виражається у достовірному скороченні середньої тривалості стаціонарного лікування на 6,7 лішко-дня (з $16,12 \pm 2,24$ до $9,4 \pm 1,31$ доби; $p \leq 0,05$).

Методику комплексної імуно-вазоактивної терапії та алгоритм комп'ютерної планіметрії впроваджено в лікувальний процес хірургічних відділень м. Вінниці, Вінницької області, Житомирської та Хмельницької областей: КНП МКЛ ШМД м. Вінниці, КНП «Літинська центральна районна лікарня», КНП «Немирівська центральна районна лікарня», КНП «Хмельницька центральна районна лікарня», КНП «Барська центральна районна лікарня», КНП «Іллінецька центральна районна лікарня», «Калинівська центральна районна лікарня», КНП «Шаргородська центральна районна лікарня», КНП «Госпіталь ветеранів війни Житомирської обласної Ради», «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної Ради».

Теоретичні положення дисертації та розроблені практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова при підготовці студентів 4-го та 6-го курсів та інтернів.

Повнога викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційного дослідження висвітлено у 25 наукових працях: з них дев'ять статей опубліковано у наукових фахових виданнях України, одна – в журналі проіндексованому у міжнародній наукометричній базі Scopus, одна стаття у періодичному науковому виданні Республіки Польщі, та 14 тез - у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів в Україні та за кордоном.

Обсяг і характер публікацій відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти та науки України «Про опублікування результатів дисертації на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 (зі змінами).

Оцінка змісту та оформлення дисертації. Структура дисертаційної роботи Богачука А.Г. відповідає Вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року.

Дисертаційна робота представлена у вигляді рукопису, викладеного українською мовою на 236 сторінках комп'ютерного тексту) і містить усі необхідні елементи, такі як анотації українською та англійською мовами, перелік наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Робота ілюстрована 58 рисунками, 37 таблицями 22 гістограмами.

У вступній частині дисертаційної роботи здобувач детально обґрунтовує актуальність обраної теми, акцентуючи увагу на проблемі лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, значному рівні післяопераційних ускладнень і летальності. Чітко визначено мету дослідження, яка логічно випливає з актуальності проблеми, а також сформульовано конкретні завдання, що послідовно охоплюють усі етапи наукового пошуку. Належним чином окреслено об'єкт і предмет дослідження, представлено методи, які відповідають поставленим завданням і забезпечують достовірність отриманих результатів. Здобувач переконливо висвітлює наукову новизну роботи, підкреслюючи отримані нові дані щодо патогенезу, діагностики та оптимізації хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, а також обґрунтовує практичне значення отриманих результатів. Детально описано особистий внесок автора, що підтверджує самостійність виконання

дослідження, наведено відомості про апробацію результатів та публікації, які відображають їх наукову апробацію.

Розділ I «Проблема лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет» присвячений огляду літератури щодо епідеміологічної характеристики та медико-соціального значення хірургічних ускладнень цукрового діабету, патогенезу гнійно-запальних ускладнень цукрового діабету, особливостям імунних процесів у хворих на цукровий діабет, сучасному стану лікування ранової інфекції м'яких тканин. Слід зазначити, що дисертант вільно оперує не лише вітчизняними джерелами, а й сучасними світовими стандартами, зокрема настановами IWGDF (2023) та концепціями.

У другому розділі (**Матеріали та методи**) детально описано дизайн дослідження. Сформована автором вибірка зі 148 пацієнтів є цілком достатньою для отримання статистично вірогідних результатів у такій складній нозологічній групі, як хворі на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

На 25 сторінках комп'ютерного тексту здобувач детально висвітлив дизайн дослідження, а також методи реалізації завдань дослідження: Фізико-хімічні властивості препаратів, що включені в дослідження, методи дослідження: клініко-лабораторні, імунологічні, цитологічні, морфометричні, гістологічні, локальної мікроциркуляції, комп'ютерної планіметрії ран, метод комплексного лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин у хворих на ЦД 2 типу, метод статистичної обробки отриманих результатів досліджень., що свідчить про арсенал роботи базується на засадах доказової медицини.

У третьому розділі «**Характеристика обстежених хворих**» дисертант презентує детальний аналіз вихідного клінічного стану пацієнтів, що увійшли до дослідження. Слід акцентувати увагу на надзвичайній складності та неоднорідності обраного контингенту хворих. Автор детально проводить клініко-статистичний аналіз об'єктів дослідження, характеристику діабетичного статусу та супутньої патології, клініко-нозологічну характеристику гнійно-запальних змін м'яких тканин, клінічний перебіг та лабораторну діагностику їх при госпіталізації, характеристику хірургічного етапу та схем лікування. При

цьому об'єктивно доводить, що 72,9% пацієнтів госпіталізувалися у стані вираженої декомпенсації вуглеводного обміну з рівнем глікемії $12,58 \pm 1,5$ ммоль/л, що вже само по собі є критичним чинником ризику та потужним інгібітором репаративних процесів, що є свідченням того, що контингент хворих є складним для лікування.

Слід зазначити, що методологічно вірний розподіл хворих на групи порівняння забезпечив повну валідність подальших наукових висновків».

У четвертому розділі дисертації **«Результати вивчення патоморфометричного та патоморфофункціонального стану імунокомпетентних клітин крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу»** здобувач проводить структурний аналіз вивчення лабораторних показників імунокомпетентних клітин, результатів морфометричних методів дослідження лімфоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі ЦД 2 типу та деталізує аналізує результати цитохімічного дослідження морфофункціонального стану нейтрофільних гранулоцитів.

Слід підкреслити, що імунологічна частина роботи виконана на високому методичному рівні та відповідає світовим стандартам хірургічної імунології.

П'ятий розділ дисертаційної роботи **«Результати патоморфологічного вивчення ранового процесу у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин»** присвячений об'єктивізації репарації ран у таких хворих на основі патоморфологічних змін перебігу ранового процесу. Автор переконливо демонструє, що під впливом імуновазоактивної терапії вже на 3–5-ту добу в основній групі спостерігається якісна інверсія клітинного складу - швидка зміна дегенеративно-запального типу цитограм на макрофагально-лімфоцитарний інфільтрат. Матеріал, який висвітлений в даному розділі не лише доповнює клінічні спостереження, а й формує міцний морфологічний фундамент для розуміння біологічної ефективності запропонованого методу лікування таких пацієнтів.

У шостому розділі дисертації **«Результати вивчення локальної мікроциркуляції у хворих з гнійно-деструктивними процесами м'яких**

тканин на тлі цукрового діабету 2 типу» здобувач аналізує результати дослідження та корекції мікроциркуляторних змін в зоні гнійного вогнища у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Наукова цінність матеріалу, який висвітлений в даному розділі, полягає в тому, що він дає чітку відповідь на питання щодо механізмів подолання тканинної гіпоксії, що є обов'язковою умовою для виходу рани зі стану інертного запалення та запуску процесів репарації

Сьомий розділ дисертації **«Обґрунтування та клініко-лабораторна оцінка ефективності застосування розробленої схеми комплексного лікування пацієнтів із гнійно-запальними процесами м'яких тканин на тлі цукрового діабету»** є логічним завершенням наукового пошуку автора, де ним проведений порівняльний аналіз динаміки клінічного перебігу запального процесу в обстежених групах, аналіз динаміки лабораторних показників крові у пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі ЦД 2 типу, морфологічна верифікація регенераторних процесів за даними цитологічного моніторингу ранового вмісту, характеристика системної неспецифічної імунної відповіді у пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі ЦД 2 типу в динаміці лікування, об'єктивізація функціонального стану фагоцитів за показниками індексу лейкоцитарної активності, порівняльний патоморфологічний аналіз динаміки репаративних процесів за умов застосування розробленої лікувальної тактики. Слід зазначити, що представлені дані розділу є об'єктивними, оскільки базуються на комплексному моніторингу стану пацієнтів основної та контрольної груп.

Результатом проведеного дисертаційного дослідження із застосуванням імуновазоактивної терапії прискорення процесу некролізу у 1,8 раза (з $5,22 \pm 0,27$ доби у контролі до $2,46 \pm 0,37$ в основній групі) редукція площі рани на 10-ту добу на 59,3% в основній групі (проти 24,9% у контролі), скорочення термінів лікування з $16,12 \pm 2,24$ до $9,4 \pm 1,31$ доби, що має соціально-економічне значення.

Завершальний розділ дисертації **«Аналіз і узагальнення результатів дослідження»**, присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження,

де здобувач проводить тонкі паралелі між власними результатами та даними світової літератури, що дозволяє йому верифікувати феномен подолання "регенераторного плато". У результаті чого, запропонована автором тактика забезпечує не лише швидкість, а й якість регенерації - перехід від патологічного фіброзу до фізіологічного дозрівання тканин.

Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість літературних джерел: 146 бібліографічних описів, із них – 58 україномовних та 88 англomовних. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість літературних джерел: 146 бібліографічних описів, із них – 58 україномовних та 88 англomовних.

В кінці роботи автор підсумовує основні здобутки дисертаційної роботи формулюючи шість **висновків**, які ґрунтуються виключно на результатах власного дослідження, та чотири **практичних рекомендації**. Висновки відповідають поставленим завданням та меті дослідження.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. За результатами перевірки тексту дисертації Богачука М.Г. встановлено відсутність ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування. Усі цитати позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

Практичні рекомендації, викладені у дисертації, мають чітке прикладне спрямування та є логічним завершенням наукового пошуку автора. Основні положення дисертаційної роботи науково обґрунтовують доцільність та ефективність запропонованого імуновоазоактивного алгоритму лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і успішно впроваджені в роботу хірургічних відділень та використовуються в освітньому процесі при підготовці лікарів-інтернів.

Матеріал, який висвітлений в **авторефераті**, в стислому варіанті повністю відповідає самій дисертаційній роботі.

Зауваження і запитання. Загалом дисертаційна робота відзначається високим рівнем структурованості, логічністю викладу матеріалу та належним оформленням, повністю відповідає вимогам, що висуваються до наукових праць такого рівня. Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

Однак зустрічаються окремі орфографічні та стилістичні помилки, у розділі 5 представлено ґрунтовні дані цитологічного моніторингу. На мою, думку, було б доцільно розширити ілюстративний матеріал за рахунок додаткових мікрофотографій гістологічних зрізів саме у фазі ранньої регенерації з метою більш наочної демонстрації морфологічних відмінностей у структурі неоангіогенезу між хворими основної та контрольної груп.

Проте, у рамках наукової дискусії хотілося би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Враховуючи системний характер дії алпростадилу на мікроциркуляторне русло, чи проводився Вами аналіз динаміки артеріального тиску та серцевого ритму у пацієнтів старших вікових груп із супутньою кардіальною патологією і, чи виникала необхідність корекції доз препарату у таких випадках?

2. Скажіть, будь ласка, чи вивчався вплив запропонованої Вами терапії гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих із цукровим діабетом 2 типу на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у динаміці. Якщо так, то які їх результати?

Висловлені запитання мають переважно дискусійний характер. Вони не впливають на загальну високу оцінку наукової праці, не применшують її новизни та не ставлять під сумнів обґрунтованість висновків.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Богачука Максима Григоровича на тему «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, 22 – Охорона здоров'я є завершеною, самостійно виконаною науково-дослідною роботою, яка містить теоретичне узагальнення результатів і нове розв'язання актуального науково-практичного завдання хірургії - підвищення ефективності лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст

дисертації.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, глибиною аналізу та обґрунтованістю висновків дисертація повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами), а також вимогам Наказу МОН України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. (зі змінами), а здобувач Богачук Максим Григорович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03, галузі знань – 22 Охорона здоров'я.

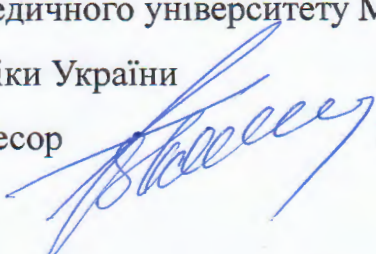
Офіційний опонент:

Завідувач кафедри загальної хірургії та урології

Буковинського державного медичного університету МОЗ України,

Заслужений діяч науки і техніки України

доктор медичних наук, професор



Віктор ПОЛЬОВИЙ

