

## Відгук

офіційного опонента, д.мед.н., професора Фесенко Улболган Абдулхамітівни на дисертацію «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності» Холода Дмитра Анатолійовича, подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина до спеціалізованої вченої ради ДФ 44.601.009 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України

**1. Актуальність дисертаційної роботи.** Пацієнти відділень інтенсивної терапії є особливою категорією пацієнтів, які потребують специфічної організації лікувально-діагностичного процесу з метою тривалого повноцінного заміщення функцій органів і систем життєзабезпечення до їх відновлення.

Діти, а тим більше – новонароджені потребують більш тонких і високотехнологічних стратегій інтенсивної терапії, з огляду на їх численні анатоמו-функціональні особливості. До таких особливостей відносяться, зокрема, перебіг біохімічних реакцій і високі потреби в енергетичних і пластичних субстратах, потреба в яких значно збільшується в критичному стані. При цьому забезпечення підвищеної потреби в цих речовинах часто неможливо через розвиток синдрому гастроінтестинальної недостатності (СГІН). При високій (до 70%) частоті розвитку цього синдрому у новонароджених в критичному стані, наразі не існує чітких рекомендацій щодо його діагностики і лікування у таких хворих.

Разом з тим, відомо, що розвиток СГІН не лише відбивається на енергопластичних надходженнях, а й стає джерелом неконтрольованої бактеріальної транслокації, інтоксикації, що в свою чергу є вагомими причинами підвищення тривалості госпіталізації, витрат матеріальних ресурсів і смертності новонароджених.

Отже, висока частота розвитку, загроза негативних наслідків СГІН у новонароджених, відсутність чітких державних і міжнародних рекомендацій свідчать про надзвичайну актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.

**2. Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота Холода Д.А. є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і інтенсивної терапії хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін», № держреєстрації: 0114U006326.

**3. Мета дисертаційної роботи:** підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із СГІН шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

**4. Наукова новизна дисертаційної роботи** не викликає сумнівів. Автором вперше доведені наступні положення щодо СГІН у новонароджених:

- особливості клінічних проявів, механізмів та наслідків розвитку СГІН (біохімічних, імунологічних, фоноентерографічних, мікробіологічних) залежно від його виразності;
- єдність ушкодження слизової оболонки кишечника, імунологічних, цитоенергетичних, дисбіотичних змін і їх зв'язок із клінічними проявами СГІН;
- значимість даних фоноентерографії і рівня інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти, для діагностики ступенів СГІН;
- позитивний вплив від оптимізації інтенсивної терапії меглюміну натрію сукцинатом і пробіотиком з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій.

Крім того, представлена дисертаційна робота розширює уявлення про формування критичних станів у новонароджених з урахуванням досліджених



причинно-наслідкових зв'язків розвитку СГН. Автором удосконалені діагностично-класифікаційні характеристики цього синдрому.

**5. Практичне значення результатів дисертаційної роботи.** Результати дисертаційного дослідження мають вагомe значення для практичної медицини. В роботі доведена доцільність застосування в практиці охорони здоров'я клінічної оцінки СГН, показників внутрішньочеревного тиску. Автором розроблений діагностичний пристрій для неінвазивної оцінки стану моторної функції кишечника шляхом фоноентерографії. В роботі доведений позитивний вплив додаткового призначення меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій в інтенсивній терапії новонароджених із СГН. За результатами дослідження розроблені та видані методичні рекомендації для лікарів та інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, які затверджені МОЗ України.

**6. Особистий внесок здобувача.** Представлений матеріал свідчить про самостійне виконання дисертантом дисертаційного дослідження. Дисертант стверджує приналежність його авторству ідей наукового дослідження, літературного і патентного пошуків, обґрунтування актуальності, наукової новизни, практичної значимості роботи, дизайну, структури, методів дослідження, критеріїв включення і виключення. Автор самостійно провів аналіз медичної документації, розробив і запатентував власний пристрій для діагностики порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у новонароджених, підготував всі матеріали розділів наукової роботи. Ним особисто та у співавторстві підготовлені статті, тези, доповіді на наукових конгресах, конференціях, симпозіумах, які відображають отримані результати дослідження. Дисертант особисто брав участь в роботі з архівними даними, зборі клінічних і лабораторних даних, обстеженні і лікуванні новонароджених, які увійшли до дослідження.

**7. Повнота оприлюднення матеріалів дисертаційної роботи.** Результати дисертаційного дослідження повною мірою представлені в 23 наукових працях.

Автором опубліковані 6 статей у виданнях, зазначених Міністерством освіти і науки України як фахові, 1 стаття в періодичному виданні іншої держави Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 2 статті у наукових періодичних виданнях, які включені до наукометричної бази Scopus, 10 тез в матеріалах наукових форумів, 1 глава колективної монографії, 1 методичні рекомендації Міністерства охорони здоров'я України, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

**8. Загальна характеристика дисертаційної роботи.** Дисертаційне дослідження проведене на основі клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних даних отриманих у 153 новонароджених. На проведення дослідження і включення в нього пацієнтів були отримані дозвіл локальної біоетичної комісії та інформовані згоди законних представників пацієнтів.

Дисертаційна робота виконана як клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження: аналітичне дослідження «випадок-контроль» та описове дослідження (I етап); двоспрямоване контрольоване когортне дослідження (II етап) в ході якого були визначені клінічні прояви, патогенетичні ланки і системні наслідки СГПН у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії та на основі отриманих даних запропоновані шляхи оптимізації інтенсивної терапії.

Дисертація представлена у вигляді рукопису на 228 сторінках комп'ютерного тексту, включає в себе анотацію українською і англійською мовами, перелік наукових праць дисертанта за темою дисертації, вступ, 9 розділів основних матеріалів дослідження, включаючи огляд літератури, матеріали і методи дослідження, клінічну характеристику груп дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, перелік літератури та додатки. В кожному розділі автор наводить висновки і посилання на власні публікації, в яких опубліковані результати даного розділу. Перелік цитованої літератури включає 274 літературних джерела, з яких



68 – кирилицею, 206 – латиницею, та 70% літературних джерел за останні п'ять років.

Матеріали дисертаційного дослідження були представлені на 10 наукових форумах, включаючи Конгреси, симпозіуми та конференції з міжнародною участю. Це свідчить про широку апробацію результатів дослідження серед науковців та практичних лікарів.

Перший розділ – огляд літератури, присвячений особливостям розвитку, діагностики та інтенсивної терапії СГІН у новонароджених, який акцентує увагу на спірних і невирішених науково-практичних проблемах цього синдрому і обґрунтовує актуальність дисертаційного дослідження. Автором проведений критичний аналіз сучасних літературних даних, переважно англійської літератури, щодо проблеми СГІН у новонароджених.

Другий розділ є викладом матеріалів і методів дослідження. Автор ретельно представляє дизайн дослідження, обґрунтовує об'єм вибірки, розподіл на групи, дає характеристику методів дослідження, які використані в роботі. Заслуговує уваги обґрунтування використаних статистичних методів дослідження. Інформація, яка наведена в даному розділі, створює враження ретельно спланованого наукового дослідження.

Третій розділ присвячений клінічній характеристиці груп дослідження, містить 3 підрозділи і свідчить про адекватність формування груп дослідження для коректного наукового і статистичного аналізу результатів дисертаційного дослідження. Для цього в розділі наведені дані щодо відповідності учасників дослідження критеріям включення і виключення, клініко-епідеміологічна характеристика групи дослідження та характеристика інтенсивної терапії з аналізом як в цілому, так і в групах, які були сформовані на обох етапах дослідження.

Четвертий розділ характеризує клінічні патерни, показники фоноентерографії, кишкового мікробіоценозу при СГІН у новонароджених. Отримані дані окреслюють характерні прояви СГІН, такі як залишковий

шлунковий вміст, інтраабдомінальна гіпертензія, зниження фоноентерографічних показників, дисбіотичні зміни в кишечнику, їх особливості залежно від виразності СГІН і зв'язок із системними змінами. Вагомим аспектом цього розділу є обґрунтування наукового і клінічного значення фоноентерографії для об'єктивізації діагностики СГІН та встановлення фоноентерографічних критеріїв визначення його ступенів.

П'ятий розділ описує стан слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та клітинного енергозабезпечення при СГІН у новонароджених. З матеріалів цього розділу витікає наявність неспецифічного ураження слизової оболонки кишечника, що підтверджується морфологічним аналізом і змінами концентрації органоспецифічного інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти, зниження ефективності цитоенергетичного забезпечення, про що свідчать зміни концентрації молочної, піровиноградної кислот, їх співвідношення, та пригнічення активності сукцинатдегідрогенази. Автор висуває гіпотезу щодо взаємопов'язаності цих процесів. Акцентується увага на концентрації інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти, як на додатковому об'єктивному маркері виразності СГІН.

Шостий розділ присвячений стану імунологічних реакцій у новонароджених із СГІН. Його результати констатують активацію прозапальної реакції та зміни експресії CD4 і CD95 залежно від виразності СГІН.

Сьомий розділ обґрунтовує тактику оптимізації інтенсивної терапії СГІН у новонароджених виходячи з раніше отриманих результатів. На думку дисертанта оптимізація лікування новонароджених із СГІН можлива шляхом впливу на цитоенергетичні і дисбіотичні порушення. Для цього в програму інтенсивної терапії СГІН у новонароджених дисертантом включені меглюміну натрію сукцинат і пробіотик з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій. Їх вплив дозволив зменшити виразність ураження слизової оболонки кишечника, негативні зміни цитоенергетичного забезпечення, кишкової флори, досягнути позитивних клінічних, фоноентерографічних та імунологічних змін.



Восьмий розділ оцінює клінічну ефективність оптимізованої тактики інтенсивної терапії СГІН у новонароджених на медико-соціальні показники. Дисертант отримав вагомі результати ефективності запропонованої лікувальної тактики не лише щодо зменшення виразності СГІН, частоти призначень прокінетиків, а й щодо зменшення тяжкості стану новонароджених і підвищення виживаності.

Дев'ятий розділ узагальнює результати роботи і аналізує їх шляхом співставлення із літературними даними. В цьому розділі автор не тільки порівнює власні результати з даними інших досліджень, а висловлює власну обґрунтовану думку. В цілому складається враження про створення картини цілісного механізму розвитку, наслідків СГІН та напрямків його ефективного лікування, як результат роботи автора, на тлі розрізнених даних, що існували раніше.

Висновки ґрунтуються на результатах власного дослідження та повністю відповідають задачам дослідження.

Практичні рекомендації є значимими для практичних лікарів і очікувано підвищать якість діагностики і інтенсивної терапії СГІН у новонароджених.

**9. Висновок щодо академічної доброчесності за результатами дисертаційної роботи.** При рецензуванні матеріалів дисертації текстових запозичень без посилань на автора, ознак фальсифікації матеріалу роботи і привласнення результатів інших досліджень встановлено не було.

**10. Зауваження і запитання щодо дисертаційної роботи.** Дисертація за змістом і обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до подібних робіт. Щодо змісту дисертації зауважень не маю. Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження, які стосуються оформлення роботи:

1. Текст дисертаційної роботи містить окремі стилістичні та друкарські помилки.
2. Текст дисертації перенавантажений статистичними показниками та скороченнями, що дещо утруднює читання.

3. Авторська методика оцінки моторно-евакуаторної функції кишечника заслуговує на більш широке пропагування.

4. Доцільно було б дати більше інформації про основну патологію у новонароджених, яка призвела до синдрому інтестинальної недостатності у новонароджених.

Вищенаведені зауваження не є принциповими і не впливають на позитивну оцінку наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

У процесі рецензування виникли наступні дискусійні запитання, на які хотілося б отримати відповіді від автора:

1. Які операції з приводу хірургічної патології переносили пацієнти?
2. Які методи знеболювання застосовувались при цих операціях? Чи могли вплинути методи знеболювання на досліджені показники?
3. Якими були безпосередні причини смерті у новонароджених?
4. Як довго отримували новонароджені основної групи пробіотичну корекцію мікробної флори і донацію енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом?

**11. Висновок щодо дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Холода Дмитра Анатолійовича «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності», яка представлена до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді ДФ 44.601.009 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України є актуальним, самостійним, завершеним науковим дослідженням із значним рівнем наукової новизни, обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, яке виконане на високому науковому і методологічному рівні, не містить порушень академічної доброчесності, за обсягом, структурою, повнотою оприлюднення матеріалів відповідає пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40, наказу Міністерства освіти і науки України



«Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року №167, а дисертант Холод Дмитро Анатолійович може бути представлений до присвоєння наукового ступеня «Доктор філософії» за спеціальністю 222 Медицина.

Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, д.мед.н., професор

У.А. Фесенко

Підпис

ЗАСВІДЧУЮ  
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР  
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

