

ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
СУРКОВА ДЕНИСА МИКОЛАЙОВИЧА,

д.мед.н, завідувача відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня Дніпропетровської обласної ради», офіційного опонента дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Холода Дмитра Анатолійовича «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності», поданої до офіційного захисту за спеціальністю 222 Медицина до спеціалізованої Вченої ради ДФ 44.601.009 при Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України

Ступінь актуальності обраної теми. В щорічному звіті «Рівні і тренди дитячої смертності» (2019 р.) ВООЗ та ЮНІСЕФ проголошують необхідність термінового прискорення прогресу у запобіганні дитячої смертності, оскільки поточні тенденції найближчих 10 років прогнозують смертність 52 мільйонів дітей до 5 років, половина з яких - новонароджені, чиїм смертям можна запобігти наданням якісної пренатальної допомоги. В цьому ж документі зазначено, що захворювання, що супроводжуються порушенням нутритивного забезпечення безпосередньо є чинниками підвищення летальності у цих дітей.

В інтенсивній терапії такі порушення поглинання макроелементів, води і електролітів нижче мінімуму необхідного для підтримки здоров'я і зростання через пригнічення функції кишечника, що вимагає внутрішньовенного введення нутрієнтів розглядаються як синдром гастроінтестинальної недостатності (ГІН). Він зустрічається у новонароджених з частотою до 70% і представляє загрозу не лише через нутритивну недостатність, а й через викликані ним септичні, імунологічні порушення, внутрішньочеревну гіпертензію, розвиток яких у новонароджених є більш стрімким і загрозливим (ESPEN, 2016; Кузьмичев П.П. та співавт., 2017).

При вираженій клінічній значимості і необхідності усунення причин і наслідків синдрому ГН саме у новонароджених, питання його класифікації, діагностики і цільової терапії представлені лише в поодиноких наукових працях і не носять системного характеру.

Таким чином висока частота, виражені гастроінтестинальні та системні порушення і пов'язана з ними летальність при синдромі ГН у новонароджених при недостатній кількості науково-практичних розробок з діагностики і лікування цього синдрому визначають актуальність даної дисертаційної роботи.

Зв'язок теми з державними науковими програмами. Дисертація виконана в рамках 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.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення дисертації ґрунтуються на значному об'ємі ретроспективних і проспективних досліджень. Клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні методики обрані відповідно до логіки дослідження, є сучасними і методологічно обґрунтованими. Положення дисертації базуються на матеріалі аналізу 153 клінічних випадків. Робота була організована як клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження, яке включало етап визначення клінічних проявів, патогенетичних ланок і системних наслідків формування синдрому ГН у новонароджених, яким проводилась інтенсивна терапія (аналітичне дослідження «випадок-контроль» та описове дослідження) і етап обґрунтування оптимізації тактики інтенсивної терапії синдрому ГН у новонароджених та оцінки її ефективності (двоспрямоване контрольоване когортне дослідження).

Етапи дослідження побудовані відповідно задуму роботи і є логічним продовженням один одного.

Визначені критерії включення і виключення з дослідження, які були дотримані при формуванні груп, а також його кінцеві точки, які були досягнуті.

Групи спостереження сформовані методологічно вірно, в групах порівняння доведена відсутність конфаундінгів.

Набір клінічного матеріалу проводився на базі 3 лікувальних закладів, що підкреслює достовірність отриманих результатів.

В роботі були використані архівні, клінічні, біохімічні, імунологічні, гістологічні, інструментальні, мікробіологічні, медико-соціальні методики.

При організації дослідження і використанні дослідницьких методик були дотримані біоетичні принципи і права пацієнта, що засвідчено відповідними документами комісії з біоетики.

Висновки сформульовані чітко, відображають основні результати, отримані пошукувачем, відповідають задачам дослідження і в сукупності свідчать про досягнення сформульованої мети.

Практичні рекомендації доступно розкривають суть отриманих практичних результатів, методику їх виконання і можуть бути широко впроваджені в відділеннях інтенсивної терапії новонароджених.

Таким чином, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які сформульовані у дисертації є достатньо обґрунтованими та достовірними.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації представлена на високому рівні, викладена послідовно, стисло і доступно. Значна частина наукових положень визначена вперше. Так, вперше доведені особливості клінічних проявів, біохімічних, імунологічних, фоноентерографічних реакцій та змін складу кишкової мікрофлори залежно від клінічної значимості СГПН у новонароджених, наявність значимих зв'язків між виразністю синдромом ГПН, її клінічними проявами, ушкодженням слизової оболонки кишечника, імунологічними, цитоенергетичними, дисбіотичними порушеннями, діагностичні можливості фоноентерографії для верифікації ступенів виразності синдрому ГПН, значення змін рівня білку, що зв'язує жирні кислоти для оцінки ступеня ушкодження слизової оболонки кишечника, можливості позитивного терапевтичного впливу меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих

бактерій при СГІН та їх ефективність за медико-соціальними показниками при СГІН у новонароджених.

Крім того, щодо синдрому ГІН у новонароджених, розширене уявлення про механізми його розвитку, зв'язки із імунологічними змінами і компонентами енергетичного забезпечення, удосконалена тактика діагностики та інтенсивної терапії, отримані додаткові дані про частоту і діагностичну значимість клінічних симптомів, дістала подальший розвиток концепція універсальності органних уражень загальними механізмами розвитку критичного стану, поглиблене розуміння імунологічних реакцій у новонароджених із СГІН, продемонстровані особливості змін мікробіоти кишечника.

Практичне значення результатів дисертації. Автором продемонстрований ступінь інформативності і обґрунтована доцільність використання окремих клінічних ознак, доцільність врахування показників внутрішньочеревного тиску при клінічній діагностиці СГІН у новонароджених, розроблений і запатентований пристрій для діагностики порушень моторної функції кишечника, запропоновано використовувати фоноентерографічні дані для об'єктивізації діагностики, досягнуто підвищення ефективності інтенсивної терапії у новонароджених із синдромом ГІН шляхом додаткового використання препаратів меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій.

Такі результати мають високу клінічну значимість, що додатково підтверджується широким впровадженням цих результатів в роботи лікувально-профілактичних закладів Полтави, Харкова, Львова, Вінниці, Івано-Франківська та в навчальний процес Української медичної стоматологічної академії, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету.

Повнота викладу результатів роботи в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Наукові праці, заявлені автором як оприлюднення матеріалів дослідження, за кількістю і змістом відповідають вимогам до наукових робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, широко представлені як у

вітчизняних, так і в закордонних виданнях, зокрема: 6 - в фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України; 1 - в періодичному виданні іншої держави Організації економічного співробітництва та розвитку Європейського Союзу, 2 - у наукових періодичних виданнях, включених до наукометричної бази Scopus, 10 – тез в матеріалах наукових Конгресів, конференцій, симпозіумів, 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. Загальна кількість наукових робіт – 23.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. При рецензуванні роботи опонентом не виявлено ознак навмисних порушень принципів академічної доброчесності, як то копіювання результатів інших науковців, використання чужих ідей, текстових запозичень без авторських посилань, ознак фальсифікації результатів дослідження і т ін.

Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи. Дисертацією є рукопис, викладений на 228 сторінках комп'ютерного тексту. Обсяг основного тексту дисертації складає 6,8 авторських аркуші. Робота має класичну побудову, оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України, містить 19 таблиць, 76 рисунків, з яких 4 – фотографії.

Анотація викладена українською і англійською мовою обсягом, що не перевищує 0,3 авторських аркуші. Стисло, але змістовно представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Список публікацій здобувача за темою дисертації містить бібліографічні дані про друковані праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, які додатково відображають наукові результати дисертації.

У вступі стисло і послідовно обґрунтовується актуальність проблеми дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, визначені об'єкт і предмет дослідження, наводиться наукова новизна, практична значимість, особистий внесок здобувача, повнота оприлюднення та апробація матеріалів дисертації.

Розділ 1 присвячений огляду літератури, в якому автор аналізує сучасні уявлення про визначення і механізми формування синдрому ГН, окреслює роль анатоμο-функціональних особливостей новонароджених у розвитку цього синдрому, відображає проблемні питання патогенезу, діагностики і інтенсивної терапії цього синдрому у новонароджених, в результаті чого формулює актуальність теми, дискусійні і нез'ясовані питання проблеми і наводить можливі шляхи їх вирішення, що в цілому обґрунтовує доцільність виконання даної дисертаційної роботи.

Розділ 2 є описом матеріалів і методів дослідження, який розкриває загальну логіку побудови роботи, пояснює методику формування груп досліджень. В розділі детально пояснені розподіл етапів роботи, принципи формування груп, розрахунок об'єму вибірки, критерії включення та виключення пацієнтів, наведені аналітичні, клінічні, інструментальні, лабораторні, морфологічні, статистичні методики, які використані в дисертації, з посиланням на їх авторів і клінічна характеристика груп досліджень, яка доводить коректність проведення статистичної обробки отриманих результатів.

В розділі 3 подана характеристика груп дослідження, де аналізуються відповідність пацієнтів групи дослідження його критеріям, клініко-епідеміологічні дані, організації інтенсивної терапії, в т.ч. – в групах залежно від ступеня виразності синдрому ГН, провідної патології і тактики інтенсивної терапії. З цих даних витікає, що групи можуть бути піддані коректній статистичній обробці.

В розділі 4 перевіряється гіпотеза про те, що у новонароджених із синдромом ГН, які потребували інтенсивної терапії, наявні патогенетично зумовлені клінічні гастроінтестинальні прояви, зміни фоноентерографічних показників та складу мікробної флори кишечника. При цьому припускалась їх взаємопов'язаність, зв'язок із іншими гастроінтестинальними, системними проявами, клінічною виразністю синдрому ГН, провідною патологією. За результатами цього розділу зроблений висновок про високу частоту пригнічення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту, наявність інтраабдомінальної гіпертензії, дисбіотичних змін в кишечнику.

В розділі 5 у новонароджених із синдромом ГН вивчається стан слизової оболонки кишечника на тлі порушення клітинного енергетичного статусу. Для аналізу процесів, пов'язаних з цим припущенням були проведені морфологічний аналіз стану слизової оболонки кишечника та вміст органоспецифічного інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти. При цьому доведені пошкодження слизової оболонки кишечника і зниження ефективності цитоенергетичного забезпечення.

В розділі 6 автор припускає, що у новонароджених, які потребували інтенсивної терапії, розвиток синдрому ГН відображався на імунологічних реакціях. У зв'язку з цим, був проведений аналіз результатів визначення вмісту інтерлейкінів-1, 6, 10, їх співвідношень, CD95, CD4, CD8, імуно-регуляторного індексу в крові, за організаційно-методологічними принципами, наведеними в попередніх розділах. Автор довів активацію прозапальної цитокінової відповіді, депресію модулюючого потенціалу лімфоцитів та пригнічення апоптозу при прогресуванні синдрому ГН.

В розділі 7 на основі даних, отриманих на попередньому етапі дослідження, автор запропонував тактику оптимізації інтенсивної терапії шляхом пробіотичної корекції мікробної флори і донації енергетичного забезпечення меглюміну натрію сукцинатом. Результати, наведені в цьому розділі, доводять позитивний вплив такої терапії на зменшення клінічних проявів, моторних, дисбіотичних, цитоенергетичних, імунних змін та ушкодження слизової оболонки кишечника при синдромі ГН у новонароджених.

В розділі 8 наведені дані, які доводять позитивний медико-соціальний вплив оптимізованої тактики інтенсивної терапії у новонароджених із синдромом ГН, а саме: зниження потреби в прокінетиках і частоті формування клінічно значимого синдрому ГН, підвищення виживаємості.

Розділ 9 є аналітичним узагальненням результатів дисертаційного дослідження. В розділі проводиться порівняння отриманих даних із результатами інших досліджень, широко розкривається наукова новизна і практична значимість роботи, формується думка про досягнення кінцевої мети дослідження – підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом ГН шляхом

удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв..

Розділи «Висновки» та «Практичні рекомендації» відповідають меті, завданням дослідження, відображають отримані наукові і практичні результати роботи.

Список літератури займає 30 сторінок і включає 274 джерела, з яких 68 викладені кирилицею, 206 – латиницею. Глибина літературного пошуку близько 10 років.

Додатки містять повну інформацію про публікації і виступи за результатами дисертаційної роботи, а також дані щодо кількості проведених досліджень і характер кореляційних зв'язків між 33 параметрами, які досліджувались.

Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації.
Дисертація за суттю, обсягом і оформленням в цілому відповідає заявленій спеціальності, змісту запланованої теми, вимогам МОН України щодо оформлення дисертаційних робіт.

Непринципові зауваження стосуються стилістики подання тексту, надмірної деталізації даних статистичної обробки, довільності трактування деяких положень, наведених в огляді літератури.

Потребують уточнення наступні питання:


1. Відповідно до визначення ESPEN синдром ГІН трактується як порушення поглинання нутрієнтів гастроінтестинальним шляхом, що вимагає їх додаткового парентерального введення. Чи не вважаєте Ви, що корекції клінічного харчування, в т.ч. – за рахунок парентерального компоненту було б достатньо для ефективного усунення синдрому ГІН?
2. При описі морфологічного матеріалу зазначається, що епітеліоцити кишкових ворсин мали ознаки каріопікнозу, який є однією із морфологічних ознак апоптозу. В той же час, за даними імунологічного дослідження в роботі констатовано зниження апоптозу. Як узгоджуються ці дані?
3. Чи був проведений розподіл пацієнтів за наявністю функціонуючої відкритої артеріальної протоки, перш за все, у недоношених? Якщо так – яким чином за вашою думкою це впливало на ступінь СГІН?

4. В практичних рекомендаціях описана фоноентерографічна характеристика стадій СГН. Чи не вважаєте Ви, що могло бути доцільним зробити наголос саме на можливості застосування класифікації WGAP ESICM у новонароджених, оскільки це є власне винаходом в ході роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Холода Дмитра Анатолійовича «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності», яка виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професора Шкурупія Дмитра Анатолійовича є самостійним завершеним дослідженням, виконаним на високому науково-методологічному рівні, містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення задачі підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом ГН, за актуальністю, змістом, науковою новизною, практичною значимістю, отриманими кінцевими результатами повністю 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 її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

д.мед.н, завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених
Комунального підприємства
«Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня Дніпропетровської обласної ради»


Д.М. Сурков



27.10.2020

Сіджес Суркова Д.М. підтверджую