

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Української медичної

стоматологічної академії

професор  І.П.Кайдашев

2020 р.



**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА  
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**  
за результатами фахового семінару при Українській медичній  
стоматологічній академії щодо попередньої експертизи дисертаційної  
роботи аспіранта

**ХОЛОДА ДМИТРА АНАТОЛІЙОВИЧА**

за темою «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених  
із синдромом гастроінтестинальної недостатності»,  
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю  
222 – Медицина

(протокол № 3 від 09 червня 2020 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Крючко Т.О.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

**На засіданні були присутні:** співробітники кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: зав. каф., д.мед.н., професор Шкурупій Д.А., д.мед.н., професор Сонник Є.Г., к.мед.н., доцент Могильник А.І., к.мед.н., доцент Шумейко О.Г.; кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією: зав. каф., к.мед.н., доцент Пелипенко О.В., д.мед.н., професор Ксьонз І.В., к.мед.н., доцент Гриценко Є.М.; співробітники кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою і неонатологією: зав. каф., к.мед.н., доцент Цвіренко С.М., д.мед.н., професор Похилько В.І., д.мед.н., к.мед.н., доцент Фастовець М.М., к.мед.н., доцент Калужка О.О.; співробітники кафедри педіатрії №2: зав. каф., д.мед.н., професор Крючко Т.О., к.мед.н., доцент Ткаченко О.Я.; співробітники кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами: д.мед.н., професор Бобирєва Л.Є., к.мед.н., доцент Ільченко В.І.; співробітники кафедри хірургії №1: зав. каф., д.мед.н., професор Ляховський В.І.; співробітники кафедри хірургії №2: зав. каф., д.мед.н., професор Шейко В.Д., к.мед.н., доцент Крижановський О.А.; співробітник кафедри загальної хірургії з доглядом за хворими: к.мед.н., доцент Зубаха А.Б.; співробітники кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів: зав. каф., д.мед.н., професор Потяженко М.М., к.мед.н., доцент Кітура О.Є.; співробітник кафедри анатомії людини: к.мед.н., доцент Гринь В.Г.; співробітник кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією к.мед.н., доцент Рябушко М.М.; співробітник кафедри сімейної медицини і терапії: к.мед.н., доцент Кир'ян О.А.

**Всього присутніх:** 24 особи.

#### **Порядок денний:**

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри анестезіології та інтенсивної терапії **Холода Дмитра Анатолійовича** на

здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №1 від 07 жовтня 2016 року).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор Шкурупій Дмитро Анатолійович, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.

**Рецензенти:**

Ксьонз Ігор Володимирович, д.мед.н., професор кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Цвіренко Світлана Миколаївна, к.мед.н., доцент, завідувачка кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою і неонатологією Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь

кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

**Слухали:** доповідь аспіранта Холода Дмитра Анатолійовича.

Текст доповіді:

Шановний голово та члени фахового семінару! Присутні!

Станом на 2019 р. неонатальна смертність в Україні складає 5%, що вище за показники в економічно розвинутих країнах.

Дані Міністерства охорони здоров'я свідчать, що кожен шостий новонароджений має відхилення у стані здоров'я, а захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) займають в цій структурі четверту позицію.

Перспективи покращення стану здоров'я новонароджених шляхом оптимізації інтенсивної терапії (ІТ) є державним пріоритетом.

Стратегічним завданням ІТ є корекція змін, викликаних універсальними механізмами формування критичного стану. Такими є синдром гіперметаболізму-гіперкатаболізму, гіпоксія і ішемія, які за принципом хибного кола посилюють явища клітинного гіпоергозу на тлі порушення нутритивного забезпечення.

Останнє порушується через ушкодження самого ШКТ патогенетичними ланками критичного стану, що і формує синдром гастроінтестинальної недостатності (СГІН). Наявність СГІН не лише перешкоджає адекватному надходженню нутрієнтів, а й запускає низку системних реакцій на організменному рівні, зокрема – спотворення імунної відповіді і бактеріальну транслокацію з розвитком сепсису і синдрому поліорганної недостатності.

У відділеннях ІТ частота СГІН у новонароджених сягає 70%. Наслідками цього є нейрокогнітивні, імунні, печінкові порушення, збільшення термінів госпіталізації і підвищення летальності.

Тому метою нашого дослідження стало: підвищення ефективності ІТ новонароджених із СГІН шляхом удосконалення лікувальної тактики на

основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

Були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клінічні патерни, фоноентерографічні показники моторно-евакуаторної функції ШКТ, мікробіоценоз кишечника при СГІН у новонароджених;
2. Оцінити стан слизової оболонки ШКТ та клітинного енергозабезпечення при СГІН у новонароджених;
3. Проаналізувати імунологічні зміни у новонароджених із СГІН;
4. Розробити тактику оптимізації ІТ СГІН у новонароджених;
5. Оцінити клінічну ефективність оптимізованої тактики ІТ СГІН у новонароджених.

Робота була організована як клінічне комбіноване обсерваційне двоетапне дослідження (153 випадки).

На I етапі визначали клінічні прояви, патогенетичні ланки і системні наслідки формування СГІН в три стадії.

На II етапі проводили обґрунтування тактики оптимізації ІТ СГІН та оцінювали її ефективність.

Традиційною тактикою лікування вважалося використання діючих стандартів Міністерства охорони здоров'я України.

Під оптимізованою тактикою розуміли додаткове призначення протягом 5 днів відповідно інструкцій виробників полііонного розчину, який містить меглюміну натрію сукцинат та пробіотику з антибіотикорезистентними молочнокислими бактеріями.

Для створення умов статистичної однорідності в групі пацієнти відбирались на основі розроблених критеріїв включення та виключення.

За визначенням Європейської асоціації клінічного харчування і метаболізму СГІН є пригніченням функції кишечника нижче мінімуму, необхідного для поглинання макроелементів або води і електролітів, що

вимагає внутрішньовенного введення нутритивних саплементів для підтримки здоров'я або зростання.

За основу класифікації ступенів цього синдрому була взята шкала Робочої групи з абдомінальних проблем Європейського товариства інтенсивної терапії.

На різних рівнях біологічної організації визначались представлені на слайді показники. Така структура дослідження дозволила різнобічно проаналізувати багатовекторні механізми формування СГН, довести їх зв'язок, і на основі цього обґрунтувати тактику оптимізації ІТ.

При математичних розрахунках користувались методами описової та непараметричної статистики, вільної від розподілу.

За результатами власних досліджень: залишкова шлункова ємність реєструвалась у 23% випадків, що дає змогу у більшості новонароджених в умовах ІТ використовувати мінімальні можливості ентерального харчування. Частота випорожнень у 89% була нижчою фізіологічних меж норми, що є клінічним проявом пригнічення моторної функції кишечника.

Середнє значення внутрішньочеревного тиску було в 2 рази вище за референтні показники, а частота реєстрації інтраабдомінальної гіпертензії сумарно становила 92%. При цьому рівень абдомінального перфузійного тиску залишався в межах норми.

Для оцінки моторної функції ШКТ методом фоноентерографії у новонароджених був розроблений спеціальний прилад, на який в подальшому отримано патент.

На початку дослідження середні значення амплітуд звукових феноменів фоноентерограм були значно нижчими за стандартні показники, що вказує на гіпомоторний тип перистальтики.

При порівнянні значень контрольних, базових та стимульованих показників залежно від клінічного класу СГН за результатами вдалося виділити критерії кожного класу СГН, виражені в цифровому еквіваленті.

Це дало можливість розробити фоноентерографічну класифікацію ступенів СГІН.

При дослідженні вмісту кишкових лакто- і біфідобактерій встановлено, що серед пацієнтів із СГІН в ІТ відмічається значиме зниження кількості цих бактерій у 90% та 80% випадків відповідно.

Результати морфологічного аналізу кишкової стінки у померлих новонароджених довели не лише наявність пошкодження слизової оболонки, а й зниження процесів регенеративної здатності кишечника та мітотичної активності клітин слизової оболонки, які є енергозалежними.

Виразність органічного ушкодження слизової оболонки ШКТ також підтверджується концентрацією органоспецифічного інтестинального білка, що зв'язує жирні кислоти, яка в 95% випадків була вищою за мінімальну межу фізіологічних значень.

Аналіз показників цитоенергетичного забезпечення довів наявність порушень клітинного енергообміну. На що вказувало підвищення рівня молочної та піровиноградної кислот, а також зниження активності сукцинатдегідрогенази.

Рівні інтерлейкінів 1, 6, 10, демонстрували значиме підвищення, що вказує на активацію системної прозапальної реакції.

При аналізі змін експресії кластерів диференціювання лімфоцитів статистично значиме зменшення продемонструвала CD4-фракція.

При порівнянні пацієнтів із ризиком розвитку та клінічно значимим СГІН відмічалось статистично значиме зниження частоти випорожнень, підвищення рівня інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти та інтерлейкінів 6 і 10, а також зниження рівня фракції лімфоцитів CD95.

При порівнянні пацієнтів залежно від основної патології – гіршу тенденцію за клінічними та лабораторними даними демонстрували новонароджені із хірургічною патологією.

Кореляційним аналізом були доведені численні зв'язки досліджених факторів між собою, це дало підстави думати що корекція однієї або декількох патологічних ланок СГІН призведе до відповідних змін в інших.

За результатами II етапу не отримано суттєвих змін виразності клінічних проявів, які рутинно застосовуються для оцінки СГІН. Але варто відмітити значиме зниження внутрішньочеревного тиску, а відповідно - і інтраабдомінальної гіпертензії.

За даними фоноентерографії, у пацієнтів, яким застосовувалась оптимізована тактика ІТ констатувалось покращення моторно-евакуаторної функції ШКТ як за силою так і за частотою кишкових скорочень.

На тлі оптимізації ІТ концентрація інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти, в плазмі крові демонструвала кращу тенденцію до зниження, що свідчить про швидшу активацію протекторних механізмів в слизовій оболонці ШКТ.

Оптимізована ІТ дозволила відкоригувати знижений вміст лакто- і біфідобактерій. Це призвело до нормалізації мікробного пейзажу кишечника в основній групі.

Зменшилась концентрація молочної кислоти під впливом оптимізованої терапії, що було статистично значимо відносно групи порівняння.

Позитивна клінічна динаміка у вигляді зменшення проявів СГІН при застосуванні оптимізованої тактики ІТ зустрічалась в 1,42 рази частіше відносно традиційної.

Аналізуючи результати оцінки за неонатальною шкалою тяжкості стану NTISS відмічається статистично значима різниця в динаміці зменшення оцінки, яка превалювала в основній групі.

Також у новонароджених із оптимізованою тактикою ІТ відмічалось зниження призначення прокінетиків.

Оптимізація тактики ІТ позначилась і на показнику виживаємості, який значимо збільшився.



За результатами проведених досліджень були зроблені висновки, на яких дозволяє не зупинятися оскільки вони вам роздані, а також надані практичні рекомендації.

Дякую за увагу.

Було задано 18 питань на які дисертант надав вичерпну відповідь.

**В дискусії взяли участь:** завідувач кафедри хірургії №2, доктор медичних наук, професор Шейко В.Д., завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, доктор медичних наук, професор Потяженко М.М., завідувач кафедри хірургії №1 доктор медичних наук, професор Ляховський В.І., завідувачка кафедри педіатрії №2, доктор медичних наук, професор Крючко Т.О., доктор медичних наук, професор Сонник Є.Г., кандидат медичних наук, доцент Могильник А.І., кандидат медичних наук, доцент Кітура О.Є.

**1. Актуальність теми.** Станом на 2019 р. неонатальна смертність в Україні становила 5‰ і, хоча і була нижчою, ніж середній показник в світі, але не досягала показників північної Америки і західної Європи, де вони дорівнювали 3‰.

За даними Міністерства охорони здоров'я в Україні на тлі зниження приросту населення кожен шостий новонароджений має відхилення у стані здоров'я. Порушення шлунково-кишкового тракту займають в цій структурі четверту позицію. Перспективи покращення стану здоров'я новонароджених є державним пріоритетом, оскільки є основою формування громадського здоров'я, трудового потенціалу країни, фактором національної безпеки і вбачаються у переорієнтації перинатальної допомоги та медичного догляду на медико-організаційні технології з доведеною ефективністю. Практичним виконанням цього завдання є удосконалення технологій неонатальної інтенсивної терапії, що є одним із пріоритетів Національного плану дій з припинення попереджувальних смертей новонароджених.

Стратегічним завданням інтенсивної терапії є корекція змін, викликаних універсальними механізмами формування критичного стану, такими як синдром гіперметаболізму-гіперкатаболізму, резистентний до стандартної нутритивної підтримки, гіпоксія і ішемія, які посилюють явища клітинного гіпоергозу за принципом хибного кола. Організація покриття метаболічних потреб в умовах інтенсивної терапії шляхом клінічного харчування ускладнюється пошкодженням самого шлунково-кишкового тракту патогенетичними ланками критичного стану, що формує синдром гастроінтестинальної недостатності. Наявність цього синдрому, в свою чергу, не лише перешкоджає адекватному надходженню нутрієнтів, а й запускає низку системних реакцій на організменному рівні, зокрема – спотворення імунної відповіді і бактеріальну транслокацію з розвитком сепсису і синдрому поліорганної недостатності.

За даними літератури, у відділеннях інтенсивної терапії загального профілю частота розвитку синдрому гастроінтестинальної недостатності становить не менш ніж у 50%. У новонароджених частота цього синдрому сягає не менше 70%. Висока ймовірність формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених обумовлена їх анатомо-функціональними особливостями і особливостями патогенезу неонатальних нозологічних форм, що створює умови для реалізації як даного стану, так і його наслідків.

Медико-соціальне значення стану здоров'я новонароджених, необхідність удосконалення медичних технологій виходжування новонароджених, висока частота синдрому гастроінтестинальної недостатності в неонатальній інтенсивній терапії і відсутність цілісного уявлення про лікувально-діагностичні стратегії корекції цього стану обґрунтовують потребу детального та глибокого дослідження цієї нозології. Тому дисертаційне дослідження Холода Д.А. вирішує важливе теоретичне та практичне завдання.

**2. Тема дисертації** на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 19 жовтня 2016 року) та засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №1 від 07 жовтня 2016 року).

**3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи.** Дисертаційна робота 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; термін виконання 2015–2019 р.р.). Автор був відповідальним співвиконавцем цієї роботи.

**4. Особистий внесок здобувача у дисертації.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії під науковим керівництвом завідувача кафедри, д.мед.н., проф. Шкурупія Д.А.

Автором запропонована тема наукового дослідження, проведений літературний, патентний пошук, обґрунтована актуальність, наукова новизна і практична значимість дослідження.

Разом із науковим керівником розроблений дизайн та структура дослідження, обрані його методи, підготовлені і оприлюднені друковані праці, що відображають результати дослідження.

Автор власноруч розробив критерії включення і виключення з дослідження, самостійно провів аналіз архівної медичної та наукової документації, скринінг пацієнтів, формування груп дослідження.

Автором самостійно створений авторський прототип пристрою для транскутанної діагностики порушень моторно-евакуаторної функції

кишечнику у новонароджених, розроблений пакет документів, організована робота по патентуванню винаходу, власноруч організоване обстеження пацієнтів групи дослідження із використанням даного пристрою.

Автор брав безпосередню участь в лікувально-діагностичному процесі у пацієнтів, які були включені в дослідження, в проведенні лабораторних і морфологічних досліджень.

Автором самостійно підготовлені всі матеріали розділів наукової роботи, за рецензуванням наукового керівника написаний її текст.

**5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.** Дисертаційна робота Холода Д.А. ґрунтується на аналізі випадків захворювання і організації інтенсивної терапії 153 новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності з використанням сучасних клінічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних, морфологічних досліджень, які відповідають меті і завданням дослідження. Організація дослідження і методи статистичного аналізу є методологічно вірними. Статистична обробка проведена коректно і в повному обсязі, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень.

**6. Характеристика первинної документації.** Комісія, затверджена наказом №18-Н від 03 березня 2020 року у складі Ляховського В.І., д.мед.н., професора, завідувача кафедри хірургії №1 (голова комісії), Крижановського О.А., к.мед.н, доцента кафедри хірургії №2, Могильника А.І, к.мед.н, доцента кафедри анестезіології та інтенсивної терапії та Скрипник В.П., головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Холода Дмитра Анатолійовича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Холодом Д.А. досліджень. Достовірність результатів підтверджується цифровим матеріалом статистичної бази даних.

**7. Висновок комісії з питань етики.** Структура, дизайн, зміст і документальний супровід дослідження були визнані локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №246 від 23.09.2016 р.) як такі, що відповідають вимогам Гельсінської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", прийнятою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (м. Гельсінкі, Фінляндія, 1964 р.) з подальшими переглядами, Етичному кодексу лікаря України, Етичному кодексу науковця України. Відповідно цим вимогам до включення у дослідження у всіх законних представників новонароджених була отримана інформована згода на участь у дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом. Порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

**8. Наукова новизна роботи.** В результаті роботи у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності, які потребують інтенсивної терапії вперше доведені особливості клінічних проявів, біохімічних, імунологічних, фоноентерографічних реакцій, змін складу кишкової мікрофлори залежно від клінічної виразності цього синдрому; вперше встановлена наявність значимих зв'язків між виразністю синдрому гастроінтестинальної недостатності, його клінічними проявами, ушкодженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, імунологічними, цитоенергетичними, дисбіотичними порушеннями, що дозволяє розглядати їх як окремі ланки єдиного патогенетичного розвитку і прогресування цього синдрому у новонароджених; вперше визначені діагностичні можливості фоноентерографії для верифікації ступенів

виразності синдрому, який є об'єктом дослідження; вперше доведене значення змін рівня інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти для оцінки ступеня ушкодження слизової оболонки кишечника як компонента формування синдрому гастроінтестинальної недостатності в умовах інтенсивної терапії у новонароджених; вперше запропоновані можливості терапевтичного впливу на досліджені патогенетичні ланки формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених шляхом оптимізації інтенсивної терапії додатковим призначенням препаратів меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій; вперше доведена можливість підвищення ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом, який є об'єктом дослідження, при використанні розробленої оптимізованої лікувальної тактики.

Крім того, розширене уявлення про механізми розвитку синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, його зв'язки із імунологічними реакціями і компонентами енергетичного забезпечення; удосконалена тактика діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених на основі комплексного дослідження патогенетичних ланок даного синдрому; отримані додаткові дані про частоту і діагностичну значимість клінічних симптомів синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених; дістало подальший розвиток вчення про універсальність органних уражень загальними механізмами розвитку критичного стану, зокрема – порушенням цитоенергетичного статусу, що підтверджується як органічними змінами кишкової стінки, так і змінами метаболітів та регуляторів гліколізу; поглиблене розуміння імунологічних реакцій у новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності шляхом оцінки змін рівнів та співвідношень інтерлейкінів 1, 6, 10, що дало можливість встановити переважання прозапальних реакцій не лише системного, а й локального характеру в кишковій стінці; продемонстровані особливості змін мікробіоти

кишківника при синдромі гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії.

**9. Теоретичне значення.** Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає у підвищенні ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

**10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.** Дисертація є рукописом, викладеним на 228 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, 9 розділів, які включають огляд літератури, матеріали і методи дослідження, клінічну характеристику груп дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, перелік літератури, додатки. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 76 рисунками, з яких 4 фотографії. Список літератури викладений на 30 сторінках і складається з 274 літературних джерел, з яких 68 – кирилицею, 206 – латиницею.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

**11. Практичне значення роботи.** Автор розробив обґрунтовані, доступні і значимі для практичного лікаря рекомендації. Запропоновано при клінічній діагностиці і організації інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених зважати на інформативність і доцільність використання окремих клінічних ознак цього синдрому. Необхідно враховувати показники внутрішньочеревного тиску, використовувати розроблений автором пристрій для транскутанної діагностики порушень моторної функції кишечника у новонароджених.

Застосовувати фоноентерографію та розроблені для цього методу діагностичні критерії для об'єктивної верифікації ступенів синдрому гастроінтестинальної недостатності. Додатково використовувати комбінацію препаратів меглюміну натрію сукцинату і пробіотику з вмістом антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій для оптимізації інтенсивної терапії синдрому, який є об'єктом дослідження.

Практичне значення роботи підтверджується впровадженнями її результатів в лікувально-профілактичних закладах 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.

**12. Повнота опублікування результатів дисертації.** Матеріали дисертації оприлюднені в 23 наукових працях, в т.ч., 6 - у фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України; 1 - в періодичному виданні іншої держави Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 2 - у наукових періодичних виданнях, включених 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.

Публікації результатів дисертаційної роботи відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

**13. Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднені на таких наукових форумах: Конгрес анестезіологів України-2017 (Київ, 14-16 вересня 2017 року), всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 17 листопада 2017 року), IV науково-практична



конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль 15-16 лютого 2018 року), Конгрес анестезіологів України-2018 (Київ 13–15 вересня 2018 р.), 1-ша Подільська міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих» (Вінниця, 5-6- жовтня 2017 року), дев'ятий Британсько-Український симпозіум (19-22 квітня 2017 року), всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Полтавські дні громадського здоров'я» (Полтава, 31 травня 2018 року), III Подільська всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих» (Вінниця, 3-4 жовтня 2019 р), одинадцятий Британсько-Український симпозіум (17-20 квітня 2019 року), науково-практична конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку» (Київ, 18-19 жовтня 2019 року).

#### **14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.**

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kholod D, Shkurupii D, Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News*. 2016 Jul;(256-257): 62-6. PubMed PMID: 27661278. *(Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).*

2. Холод ДА, Шкурупій ДА. Стан та корекція цитоенергетичного забезпечення в комплексі інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2018; 18(4): 84–7. *(Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).*

3. Холод ДА, Шкурупій ДА. Синдром гастроінтестинальної недостатності в структурі поліорганних уражень у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії: патоморфологічні паралелі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 3: 191–4. (Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).

4. Холод ДА. Інформативність рутинної діагностики гастроінтестинальної недостатності в неонатальній інтенсивній терапії. *Медицина неотложных состояний*. 2018; 7: 55–9.

5. Холод ДА. Білок, що зв'язує жирні кислоти – сучасний маркер діагностики і ефективності інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА*. 2019; 19(2): 95–9.

6. Холод ДА, Шкурупій ДА. Цитоенергетична і пробіотична оптимізація інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: оцінка клінічної ефективності. *Медицина невідкладних станів*. 2019; 6: 56–61. (Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).

7. Холод ДА, Шкурупій ДА. Фоноентерографія як компонент діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. Київ. 2019; 1: 88–94. (Автором розроблена концепція дослідження, організований забір матеріалу, проведена статистична обробка результатів дослідження).

8. Kholod D, Shkurupii D. Gastrointestinal insufficiency syndrome in intensive care of newborn: literature review. *Wiad Lek*. 2019; 72(11 cz 1): 2182–6. Review. PubMed PMID: 31860868. (Автором проведений пошук і узагальнення матеріалу).

9. Kholod DA, Shkurupii DA. Changes in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in neonates with gastrointestinal failure syndrome. *East*

*eurpean scientific journal* (Серія: Медичні науки). 2020; 52(2): 53–8. (Автором організований збір матеріалу, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, підготовлений текст статті).

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Шкурупій ДА, Холод ДА. Інфекційний процес у новонароджених у критичних станах: імуногенетичні механізми та їх корекція. *Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря* (матеріали дев'ятого Британсько-Українського симпозиуму з анестезіології та інтенсивної терапії, 19-22 квітня 2017 року). 2017; 1/1: 112–3. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

2. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність у новонароджених: дискутабельні питання класифікації та верифікації. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (Полтава, 17 лис 2017 року) / МОЗ України, УМСА. - Полтава : РВВ УМСА, 2017; с. 56. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).

3. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність як складова сучасного перебігу критичних станів у новонароджених. *Біль, знеболювання, і інтенсивна терапія*. 2017; 3(80): с. 125. (Автором розроблена концепція роботи, проведений збір матеріалу, підготовлений текст публікації).

4. Холод ДА, Шкурупій ДА. Гастроінтестинальна недостатність в неонатальній інтенсивній терапії: механізми і наслідки. *Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих* : матеріали 1-ї Подільської міжрегіональної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Вінниця, 5-6 жов 2017 року. Вінниця, 2017; с. 106. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).

5. Холод ДА, Шкурупій ДА. Оцінка клінічної ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Полтавські дні громадського здоров'я : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Полтава, 31 тра 2018 року) / МОЗ України, УМСА. Полтава. 2017; с. 82–4. (Автором проведений збір, обробка матеріалу, підготовлений текст публікації).*

6. Шкурупій ДА, Холод ДА. Клінічна діагностика гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Біль, знеболювання, і інтенсивна терапія. 2018; 1(82): с. 103. (Автором проведено узагальнення матеріалу).*

7. Шкурупій ДА, Холод ДА. Гастроінтестинальна недостатність в структурі гіпоксично-ішемічних уражень новонароджених: механізми формування та корекція. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. Київ. 2018; 3: с.103–4. (Автором проведено узагальнення матеріалу).*

8. Холод ДА, Шкурупій ДА. Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту: діагностика стану й оцінка протекції в новонароджених в інтенсивній терапії. *Медицина невідкладних станів. 2019; 2: 249-250. (Автором розроблена концепція роботи, підготовлений текст публікації).*

9. Шкурупій ДА, Холод ДА. Об'єктивізація діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених в умовах інтенсивної терапії: можливості фоноентерографії. *Невідкладна допомога, інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення важкохворих : Журнал Подільських конференцій, ТЗ III Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Вінниця, 3-4 жов 2019 р). Вінниця. 2019; с. 82–3. (Автором проведений збір і узагальнення матеріалу).*

10. Шкурупій ДА, Холод ДА. Можливості оптимізації інтенсивної терапії гастроінтестинальної недостатності у новонароджених. *Інноваційні технології в хірургії та анестезіології і інтенсивній терапії дитячого віку : Збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції.*

Київ. 2019; с. 15–16. *(Автором запропонована концепція роботи, проведений збір і узагальнення матеріалу).*

Наукові праці які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Шкурупій ДА, Шунько ЄЄ, Холод ДА. Діагностика і прогнозування розвитку синдрому множинного ураження органів у новонароджених: Методичні рекомендації / *Міністерство охорони здоров'я України: Укрмедпатентінформ.* Київ. 2016; 28 с. *(Автором на основі власних досліджень підготовлена частина тексту публікації).*

2. Холод ДА, Шкурупій ДА. Передумови і механізми формування синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених, які потребують інтенсивної терапії. *Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука.* Харків: Вид. Рожко С. Г. 2017; с. 171–7. *(Автором проведений аналіз і узагальнення матеріалу, написана частина глави публікації).*

3. Холод ДА, винахідник; Українська медична стоматологічна академія, власник; Пристрій для транскутанної діагностики порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у новонароджених. Україна, пат. на корисну модель UA № 127157. 2018 Лип 25.

4. Холод ДА та ін. Спосіб діагностики синдрому гастроінтестинальної недостатності у новонароджених: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я (вип. №20 з проблеми “Педіатрія”). МОЗ України : Укрмедпатентінформ. 2019; 4 с. *(Автору належить ідея, концепція роботи, організація і збір матеріалу дослідження, викладеного в публікації).*

**15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту.** Дисертаційна робота Холода Дмитра Анатолійовича відповідає спеціальності 222 – Медицина.

**16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо.** Холод Дмитро Анатолійович, 1989 року народження, освіта вища, у 2012 році закінчив медичний факультет Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». З 2012 по 2014 роки проходив інтернатуру з очною частиною на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» і заочною частиною в Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М.В. Скліфосовського. По її закінченні працював лікарем-анестезіологом Полтавської дитячої міської клінічної лікарні. З 2014 р. по 2016 р. пройшов підготовку в клінічній ординатурі при ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" за спеціальністю "Анестезіологія". Неодноразово приймав участь і виборював призові місця на наукових конференціях і фахових олімпіадах в Україні та за кордоном.

З вересня 2016 року навчається в аспірантурі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії за очною денною формою навчання. Паралельно з навчанням в аспірантурі працює за сумісництвом асистентом кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії та лікарем-анестезіологом Комунального підприємства «Полтавська дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради».

За період навчання в аспірантурі здобувач набув теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії зі спеціальності 222 – Медицина, оволодів необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментальних та клінічних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи.

Постійно поглиблює свої знання з анестезіології та інтенсивної терапії, суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри, студентів, пацієнтів, колег з практичної охорони здоров'я. За період наукової діяльності Холод Д.А. оприлюднив 35 наукових праць з яких 23 - безпосередньо за темою дисертаційної роботи.

#### **17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.**

Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Українській медичній стоматологічній академії» текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Холода Д.А. «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності», не містять виявлених текстових та інших запозичень.

#### **ПОСТАНОВИЛИ**

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії вважають, що дисертаційна робота аспіранта Холода Д.А. «Оптимізація інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у підвищенні ефективності інтенсивної терапії новонароджених із синдромом гастроінтестинальної недостатності шляхом удосконалення лікувальної тактики на основі визначення клінічних, функціональних, мікробіологічних, патоморфологічних, метаболічних та імунологічних критеріїв.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та вимогам затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 і може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

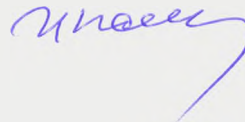
Голова фахового семінару,  
д. мед. н., професор



Т.О. Крючко


Рецензенти:

д.мед.н., професор



І.В. Ксьонз

к.мед.н., доцент



С.М. Цвіренко

Секретар фахового семінару,  
к.б.н., доцент



В.М. Соколенко