

ВІДГУК РЕЦЕНЗЕНТА

доктора медичних наук, професора Жарінова О.Й. на дисертаційну роботу Мельника М.Г. «Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострою правошлуночковою недостатністю при трансплантації серця», яку подано до захисту в спеціалізовану вчену раду PhD 9857 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Актуальність обраної теми

Дисертацію присвячено вирішенню надзвичайно актуального та пріоритетного завдання покращення анестезіологічного забезпечення при виконанні трансплантації серця (ТС). З моменту першої трансплантації серця, проведеної Крістіаном Барнардом у 1967 році, у світі виконано більше 89000 таких процедур, а станом на сьогодні щорічно проводиться близько 3500 трансплантацій серця в усьому світі, з яких щорічно близько 40 виконується в ДНП «Інститут Серця» МОЗ України – провідному закладі в галузі трансплантології. Зростання кількості трансплантацій серця в Україні та світі підкреслює важливість вдосконалення підходів до анестезіологічного забезпечення цієї складної хірургічної процедури.

Первинна дисфункція графта є провідною причиною летальності у перші 30 діб після ортотопічної трансплантації серця, її поширеність у світових реєстрах коливається від 7% до 30%, а летальність при тяжких формах сягає 36%. Найуразливішим фенотипом є первинна правошлуночкова дисфункція графта, частота якої коливається від 20% до 50%, а летальність у тяжких випадках перевищує 70%. Правий шлуночок є особливо чутливим до перевантаження тиском та ішемії внаслідок своїх анатомо-фізіологічних особливостей, що визначає особливу важливість попередження та раннього лікування правошлуночкової недостатності у періопераційному періоді.

Анестезіологічне забезпечення під час трансплантації серця чинить

безпосередній вплив на частоту виникнення та виразність правошлуночкової недостатності в гострому періопераційному періоді. Вибір анестетичних, інотропних засобів, стратегій вентиляції та моніторингу може як забезпечувати стабільність функціонування правого шлуночка, так і посилювати ризик його декомпенсації, залежно від того, наскільки ретельно ці фактори адаптовані до індивідуальних особливостей реципієнта та донорського серця. Беручи до уваги стрімкий розвиток трансплантології в Україні та високу частоту правошлуночкової недостатності при трансплантації серця, питання поліпшення результатів інтраопераційного менеджменту через оптимізацію анестезіологічного забезпечення є вкрай актуальним, потребує розробки та обґрунтування відповідного клінічного протоколу.

Оцінювання наукового рівня роботи, її структури та змісту.

Дисертаційну роботу викладено на 192 сторінках друкованого тексту у вигляді рукопису, підготовленого державною мовою. Робота включає вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів досліджень, три розділи власних результатів дослідження, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, а також два додатки. Матеріал викладено логічно та структуровано із належним дотриманням принципів академічної доброчесності та вимог доказової медицини. Роботу ілюстровано 39 таблицями та 39 рисунками, що забезпечує наочність викладення наведених даних. Бібліографія включає 92 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури і займає 15 сторінок. Оформлення дисертації повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Структура рукопису включає титульну сторінку, анотації українською та англійською мовами, перелік публікацій здобувача та вступ, у якому автором переконливо обґрунтовано актуальність обраної теми дисертаційної роботи. Автором чітко сформульовано мету дослідження, з якої логічно випливають поставлені завдання, визначено аспекти наукової новизни роботи

та її практичного значення. У вступі наведено детальну інформацію про впровадження отриманих результатів у практичну діяльність медичних закладів, чітко окреслено особистий внесок здобувача, включено дані про апробацію результатів дослідження на багатьох міжнародних та вітчизняних наукових форумах, а також інформацію про публікації за темою дисертації, загальний обсяг та структурну організацію дисертаційної роботи.

Розділ 1 присвячено сучасному стану проблеми періопераційних ускладнень при проведенні трансплантації серця. Даний розділ являє собою інформативний, цікаво написаний огляд найновішої літератури, в якому детально розглядається загальна характеристика періопераційних ускладнень, що можуть виникати при трансплантації серця, включаючи світову статистику проведення цієї процедури та основних ускладнень. Особливу увагу приділено характеристиці первинної дисфункції графта загалом та правошлуночкової недостатності зокрема в періопераційному періоді.

У розділі систематизовано дані щодо різних варіантів класифікації первинної дисфункції графта, проаналізовано недоліки наявних класифікацій та обґрунтовано застосовану автором класифікацію. Детально розглянуто анатомо-фізіологічні основи розвитку правошлуночкової недостатності, основні причини її розвитку у гострому періопераційному періоді при трансплантації серця, а також проаналізовано різні методи інтраопераційного моніторингу гемодинаміки та функції правих відділів серця, включаючи катетеризацію легеневої артерії та черезстравохідну ехокардіографію, з оцінкою переваг та недоліків кожного методу.

Розділ 2 дисертаційної роботи присвячений детальному опису клінічної характеристики пацієнтів та методів дослідження, застосованих у дисертаційному дослідженні. Розділ складається з двох основних частин: матеріали дослідження та методи дослідження. У дослідження було включено 111 пацієнтів, яким виконано ортотопічну трансплантацію серця в ДНП «Інститут серця МОЗ України» впродовж 2019–2025 років, які були розподілені на дві групи: ретроспективну контрольну (група А, n=50) та

проспективну експериментальну (група Б, n=61). Саме порівняння результатів лікування пацієнтів у вказаних когортах пацієнтів є основою здійсненого дослідження.

Автором детально описано критерії включення та не включення пацієнтів, демографічні та клінічні характеристики обстежених, методику застосування нового анестезіологічного протоколу у групі Б, орієнтованого на ранню профілактику та менеджмент правошлуночкової недостатності з використанням черезстравохідної ехокардіографії, катетера в легеневій артерії, інгаляційних вазодилататорів, точного моніторингу перфузії та оптимізації інотропної підтримки. Окремо висвітлено методи статистичного аналізу даних.

Розділ 3 містить клінічну характеристику обстежених пацієнтів з детальним аналізом демографічних, клінічних, лабораторних, інструментальних та інтраопераційних показників в порівнюваних групах. У розділі наведено порівняльний аналіз вихідних характеристик пацієнтів контрольної та експериментальної груп, що засвідчив відсутність статистично значущих відмінностей за більшістю показників, що гарантує високу внутрішню валідність подальших порівнянь ефективності пропонованого анестезіологічного протоколу.

Детально проаналізовано етіологічну структуру серцевої недостатності у реципієнтів, супутню патологію, показники гемодинаміки, лабораторні параметри, особливості донорських сердець, тривалість холодової ішемії та штучного кровообігу. Встановлено, що тривалість холодової ішемії та штучного кровообігу не відрізнялась між групами, що забезпечує рівні вихідні умови для подальшого аналізу ускладнень.

Розділ 4 присвячений аналізу частоти виникнення первинної дисфункції графта та її предикторів в об'єднаній когорті пацієнтів. Розділ включає детальний аналіз частоти виникнення різних субтипів первинної дисфункції графта, включаючи правошлуночковий, лівошлуночковий та

бівентрикулярний варіанти, а також випадків лівошлуночкової дисфункції графта на предмет наявності бівентрикулярної недостатності.

Проведено ґрунтовний уніваріантний та мультиваріантний аналіз з визначенням предикторів розвитку первинної дисфункції графта та її субтипів. Встановлено, що найпотужнішими предикторами виникнення всіх субтипів первинної дисфункції графта є високі дози інотропної та вазопресорної підтримки у донорів та реципієнтів у передопераційному періоді за шкалою інотропів та вазопресорів. Окремо визначено предиктори ранньої смертності реципієнтів до виписки зі стаціонару.

Розділ 5 дисертаційної роботи присвячений порівнянню ранніх результатів лікування при застосуванні стандартного та запропонованого анестезіологічного протоколу. Це ключовий розділ, який демонструє ефективність впровадженого нового підходу до анестезіологічного забезпечення. Розділ включає порівняльний аналіз гемодинамічних показників на момент виїзду у відділення інтенсивної терапії, наявності ехокардіографічних ознак правошлуночкової недостатності, потреби у симпатоміметичній та вазопресорній підтримці за шкалою інотропів та вазопресорів.

Детально проаналізовано показники органної дисфункції та частоту розвитку ускладнень у пацієнтів після трансплантації серця. Здійснено порівняння результатів лікування за первинними кінцевими точками, включаючи частоту виникнення різних субтипів первинної дисфункції графта, потребу у механічній підтримці кровообігу та смертність до виписки зі стаціонару. Результати розділу демонструють значне зниження частоти виникнення правошлуночкової недостатності та покращення ранніх клінічних результатів у групі з новим протоколом.

Розділ 6 містить аналіз та обговорення результатів дослідження з детальним розбором дизайну, особливостей вибірки пацієнтів, первинних та вторинних кінцевих точок. Розділ включає комплексну оцінку первинних кінцевих точок, включаючи частоту розвитку первинної дисфункції графта та

її субтипів, а також детальний аналіз вторинних кінцевих точок, таких як гемодинамічні показники, показники відновлення стану пацієнта після трансплантації серця, органна дисфункція та частота розвитку ускладнень.

Окрему увагу приділено патофізіологічному обґрунтуванню пропонованого протоколу анестезіологічного ведення пацієнтів з трансплантацією серця порівняно з літературними даними, аналізу клінічної значущості і переваг розробленого протоколу. Розділ завершується висновком про те, що впроваджена при проспективному спостереженні, чітко стандартизована, цілеспрямована інтраопераційна підтримка правого шлуночка не лише підвищує гемодинамічну стабільність трансплантата, але й переводить ранні клінічні наслідки хірургічного втручання на принципово новий якісний рівень.

Автором встановлено, що застосування розробленого анестезіологічного протоколу дозволяє зменшити частоту виникнення правошлуночкової та бівентрикулярної форм первинної дисфункції графта, супроводжується меншою потребою у високодозовій інотропній підтримці та застосуванні систем механічної підтримки кровообігу, скороченням тривалості штучної вентиляції легень та зменшенням терміну лікування у відділенні інтенсивної терапії. Дисертантом продемонстровано, що впровадження стандартизованого протоколу цілеспрямованої інтраопераційної стабілізації правого шлуночка не тільки забезпечує кращу гемодинамічну стабільність пересаженого серця, але й якісно покращує ранні клінічні результати операції трансплантації серця.

На підставі отриманих результатів дослідження автор розробив практичні рекомендації, які включають: використання правошлуночково-орієнтованого анестезіологічного протоколу на етапі відлучення від штучного кровообігу для всіх пацієнтів з трансплантацією серця; раннє та активне застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації у випадках зі значною потребою в симпатоміметичній підтримці (понад 35 балів за шкалою

інотропів та вазопресорів) або технічної неможливості припинення апарату штучного кровообігу.

Для наочного викладення отриманих даних автор використав достатній обсяг табличного матеріалу та ілюстрацій. Структурна організація роботи передбачає завершення кожного розділу власних досліджень короткими проміжними висновками, які систематизують представлений матеріал та сприяють формуванню цілісного розуміння результатів дисертаційного дослідження.

Висновки та практичні рекомендації, сформульовані дисертантом, є науково обґрунтованими та логічно узгоджуються з оригінальними результатами. Вони повною мірою відповідають визначеній меті та поставленим завданням роботи, характеризуються конкретністю та логічністю формулювань, підтверджені застосуванням сучасних методів біостатистичного аналізу. Результати проведеного дисертаційного дослідження мають практичне значення для оптимізації анестезіологічного забезпечення пацієнтів з первинною дисфункцією графта при трансплантації серця.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 4 наукові праці, з яких 2 статті, віднесено до категорії «Б», та дві статті - до категорії SCOPUS, включених до переліку наукових фахових видань України, рекомендованих МОН України.

Наукова новизна та обґрунтованість результатів дослідження.

У межах рецензованого дослідження вперше в українській медичній науці проведено комплексне вивчення, узагальнення та систематизацію даних стосовно правошлуночкової недостатності в контексті трансплантації серця. Крім того, автором уперше розроблено та науково обґрунтовано

стандартизований протокол анестезіологічного забезпечення реципієнтів серцевого трансплантата, орієнтований на профілактику та раннє лікування дисфункції правого шлуночка. Тематика і результати роботи характеризуються пріоритетністю не лише в національному, а й міжнародному контексті, про що свідчать доповіді на багатьох міжнародних форумах.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які наведено в дисертаційній роботі Мельника М.Г., характеризуються високим рівнем обґрунтованості та спираються на репрезентативний обсяг власних клінічних досліджень, що підтверджується застосуванням сучасних методів статистичного аналізу.

Дослідження виконано з використанням сучасної методологічної бази, яка повністю відповідає науковим завданням дисертації. Роботу проведено на належному науково-методичному рівні із дотриманням принципів доказової медицини. Обсяг здійснених досліджень та кількість клінічних спостережень є статистично репрезентативними, що забезпечує значущість отриманих результатів та можливість їх екстраполяції на загальну популяцію пацієнтів. За підсумками дослідження автором сформульовано 7 висновків, які цілком корелюють з поставленими завданнями дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації органічно впливають із змісту проведеного дослідження та мають глибоке наукове підґрунтя. Наукові положення, висновки та рекомендації, що базуються на результатах виконаного дослідження, відзначаються обґрунтованістю та високим рівнем значущості.

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи визначається створенням стандартизованого локального клінічного протоколу

інтраопераційного ведення пацієнтів при трансплантації серця, який сприяє зниженню частоти правошлуночкової недостатності, післяопераційних ускладнень та летальності, а також дозволяє скоротити тривалість госпіталізації пацієнтів та зменшити економічні витрати на їх лікування.

Безумовно, отримані результати дисертаційного дослідження знайдуть застосування в освітньому процесі при підготовці інтернів та слухачів циклів підвищення кваліфікації на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Крім того, розроблений протокол доцільно впроваджувати в клінічну практику кардіохірургічних відділень та спеціалізованих кардіохірургічних центрів. З огляду на пріоритетність тематики роботи й отриманих результатів автору рекомендовано готувати монографію на основі даних здійсненого дослідження.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності, зауваження і запитання.

При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертанту.

У тексті роботи є незначна кількість дрібних технічних помилок, що жодною мірою не впливає на її позитивну оцінку. В порядку наукової дискусії під час захисту прошу дисертанта відповісти на питання:

1. Чи аналізували Ви економічні аспекти «вартості-ефективності» впровадження запропонованого протоколу?
2. Чи існують потенційні обмеження щодо впровадження розробленого протоколу в інших кардіохірургічних центрах України?

Висновок

Дисертаційне дослідження здобувача Мельника Миколи Геннадійовича на тему «Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострою правошлуночковою недостатністю при трансплантації серця», яке подано для здобуття ступеня доктора філософії, являє собою цілісну наукову роботу, виконану автором самостійно, що характеризується аспектами пріоритетності тематики, наукової новизни, теоретичної та практичної значущості. Дисертант успішно реалізував поставлені мету і завдання дослідження та сформулював обґрунтовані висновки. Автором запропоновано інноваційний підхід до розв'язання важливого наукового питання – підвищення ефективності трансплантації серця шляхом зменшення частоти та тяжкості первинної дисфункції графта через використання спеціалізованого анестезіологічного протоколу, орієнтованого на захист правого шлуночка. Ключові наукові досягнення дисертаційного дослідження відображено в репрезентативній кількості наукових публікацій, які комплексно розкривають зміст виконаної роботи. Загальна оцінка дисертації є позитивною.

Дисертаційна робота Мельника Миколи Геннадійовича «Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострою правошлуночковою недостатністю при трансплантації серця» за критеріями актуальності досліджуваної проблематики, методологічної якості виконання, наукової новизни, теоретичної та практичної цінності отриманих результатів повністю відповідає вимогам пункту 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», який затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а також чинним вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт, встановленим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року (у редакції від 12.07.2019 року).

Здобувач Мельник Микола Геннадійович демонструє достатній рівень наукової кваліфікації та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Рецензент

завідувач кафедри функціональної діагностики

Національного університету охорони

здоров'я України імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук, професор

Олег ЖАРІНОВ

