

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук,
професора кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної
хірургії НМУ імені О.О. Богомольця Руденка Костянтина
Володимировича на дисертаційну роботу Кузьмича Ігоря
Миколайовича «Оптимізація гемодинаміки у пацієнтів з
первинною дисфункцією графта після трансплантації серця»
подану до захисту в спеціалізовану вчену раду 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 теми

Первинна дисфункція трансплантата залишається провідною причиною смерті в перші 30 діб після трансплантації серця, а тому ранній успіх лікування визначається якістю інтенсивної гемодинамічної підтримки у відділенні інтенсивної терапії. На цьому тлі не вирішеними лишаються принаймні два принципові питання: (1) вибір оптимального іноділятора у ранньому післяопераційному періоді (левосимендан чи мілринон) та (2) доцільність рутинного використання катетера легеневої артерії (КЛА) у пацієнтів без тяжкої дисфункції графта. Подана робота адресує обидва питання на матеріалі реальної клінічної когорти, що підкреслює її безсумнівну практичну значущість.

Загальна характеристика та структура дисертації

Дисертацію викладено державною мовою на 277 сторінках; текст супроводжено 72 рисунками та 44 таблицями. Список використаних джерел налічує 193 позиції й займає 38 сторінок. Структурно робота містить вступ, огляд літератури, матеріали та методи, три розділи власних досліджень, інтегроване обговорення й узагальнення, висновки, практичні рекомендації та додатки.

Мета, завдання, об'єкт і предмет дослідження

Метою дослідження є оптимізація раннього післяопераційного менеджменту пацієнтів з ПДГ шляхом порівняння ефективності левосимендану та мілринону і оцінки клінічної доцільності рутинної катетеризації легеневої артерії. Основні завдання: (1) охарактеризувати когорту і протокол гемодинамічного ведення; (2) порівняти вплив левосимендану й мілринону на дози катехоламінів, центральну гемодинаміку та клінічні результати з використанням RM-ANOVA/LMM/GLMM; (3) оцінити вплив рутинної КЛА на вибір терапії та найближчі клінічні наслідки. Об'єктом та предметом дослідження є стратегії гемодинамічного контролю та інотропно-вазоактивної терапії у ранній післяопераційний період після ТС.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у ДНП «Інститут серця» МОЗ України як ретроспективний когортний аналіз 130 дорослих реципієнтів, трансплантованих у 2020–2025 рр., з відстеженням часової динаміки гемодинаміки та інотропно-вазоактивної підтримки в перші 120 год. Етичні аспекти дотримано, протокол схвалено локальними комітетами з етики; персональні дані анонімізовано. Застосовано дві ортогональні стратегії групування: (а) фармакологічна — левосимендан проти мілринону; (б) моніторингова — стандарт (артеріальний/ЦВТ + ехокардіографія) проти стандарт + КЛА. Первинні та вторинні кінцеві точки включали 4-компонентну композитну подію, тривалість ШВЛ, перебування у ВІТ/стаціонарі, динаміку доз симпатоміметиків, значення ШВ та часові профілі САТ, ЦВТ, СВ, ТЗЛК, ТЛА, ССО та ЛСО.

Основні результати та їх обговорення

1) Левосимендан проти мілринону

У порівняльному аналізі іноділяторів частота 4-компонентної події була нижчою у групі левосимендану (20 %) проти мілринону (35 %), що відповідає відносному зниженню ризику ≈ 43 % ($p=0,050$). Протягом перших 24 год середній серцевий викид у групі левосимендану був

приблизно на 10 % вищим, а системний і легеневий судинний опір — на ≈ 11 % нижчими ($p < 0,05$ у всіх контрольних точках). На тлі цього індекс вазопресорно-інотропного навантаження за першу добу був вищим через ваговий коефіцієнт препарату у формулі ШВ, що, однак, не нівелювало сприятливу гемодинаміку. Важливі клінічні тренди зафіксовано і щодо органних ускладнень: АКІ 15,4 % проти 27,7 % ($p = 0,088$) та потреба у ЗНТ 4,6 % проти 13,8 % ($p = 0,069$) — на користь левосимендану.

Детальні часові профілі підтверджують сталі переваги сенситайзера кальцію: у кожній контрольній точці від 1-ї до 72-ї години CD у середньому перевищував відповідні значення в групі мілринону на 0,45–0,55 л/хв (усі $p < 0,001$ за тестом Велча), при тому що взаємодія «група $\times$ час» залишалася недостовірною — отже, різниця була стабільною в часі. ССО зменшувався на ≈ 49 дин $\cdot$ с/см⁵ (≈ -11 %), ЛСО також був нижчим; середній АТ у першу добу був на 1–3 мм рт. ст. вищим у мілринон-когорті, але без клінічного впливу після 24 год.

2) Рутинна катетеризація легеневої артерії (КЛА) проти стандартного моніторингу

У зіставленні стратегій моніторингу частота композитної події, внутрішньолікарняна смертність, частота АКІ/ЗНТ, респіраторні, гастроінтестинальні та неврологічні ускладнення статистично не відрізнялися між групами. GLMM показала відсутність ефекту фактору «група» щодо призначення вазоактивних препаратів ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$) і однакову траєкторію їх відміни. Показники САТ та ЦВТ мали виражений ефект часу, однак різниця між групами не перевищувала 1 мм рт. ст. та не мала клінічного значення; тривалість ШВЛ, перебування у ВІТ та загальна госпіталізація були зіставними.

Наукова новизна

Робота пропонує перше в українському контексті системне зіставлення інвазивних та менш інвазивних підходів до моніторингу у ранній фазі після трансплантації серця та перше часово-стратифіковане порівняння клінічної результативності левосимендану і мілринону у ВІТ.

Показано, що рутинне застосування КЛА не підвищує якість контролю переднавантаження і не покращує найближчі результати лікування, а левосимендан демонструє стабільно вищий серцевий викид за одночасного зниження судинного опору.

Практичне значення отриманих результатів

Формалізовано чіткі, операційні рекомендації з гемодинамічного менеджменту пацієнтів з ПДГ у перші 120 год після ТС: раціональний вибір інодилатора з урахуванням переваг левосимендану; можливість відмови від рутинної КЛА у хворих без тяжкої дисфункції графта; орієнтація на підтримку адекватного перфузійного тиску та контроль інтегрального дозового навантаження (ШІВ-AUC). Результати вже впроваджено у практику Інституту серця МОЗ України і використано в освітньому процесі кафедри.

Апробація, публікації та впровадження

Основні положення дисертації апробовано на фахових форумах (DTG-2024, SATS-2024, Британо-Український симпозіум 2024–2025). За результатами виконано 4 публікації у фахових журналах, у тому числі у міжнародних виданнях. Результати впроваджено у клінічну практику ДНП «Інститут Серця» МОЗ України; використовуються у методичній роботі кафедри.

Ступінь обґрунтованості, методологія та статистичний аналіз

Дизайн дослідження адекватний поставленим завданням; обсяг вибірки ($n=130$) і часовий горизонт спостереження забезпечують достатню репрезентативність. Використано сучасний арсенал статистичних підходів (RM-ANOVA, LMM, GLMM) з коректною інтерпретацією ефектів «група», «час» та їх взаємодії. Визначення кінцевих точок і часових зрізів (0–120 год) є клінічно обґрунтованими; деталізація гемодинамічних показників і дозових траєкторій дозволяє впевнено переносити отримані висновки у практику.

Відповідність вимогам і академічна доброчесність

Робота оформлена відповідно до чинних вимог МОН України (структура, бібліографія, ілюстративний апарат). Автор декларує самостійність отриманих результатів і належне цитування використаних джерел. Зміст і висновки узгоджуються з поставленою метою і завданнями; практичні рекомендації випливають із представлених даних.

Зауваження та побажання

- 1) Для зовнішньої верифікації результатів перспективним є мультицентровий проспективний реєстр із уніфікованим протоколом ведення ПДГ.
- 2) Бажано розширити аналіз фармакоекономічних наслідків вибору іноділятора та відмови від рутинної КЛА.

Питання до дисертанта (для наукової дискусії)

- 1) Які уніфіковані критерії Ви пропонуєте для старту та припинення іноділяторної підтримки у пацієнтів із ПДГ?
- 2) За яких умов Ви вважаєте доцільним застосування механічної підтримки кровообігу (VA-ЕСМО, ІАВР) і які тригери переходу на МПК?

Висновок та рекомендація

Дисертаційна робота І. М. Кузьмича є завершеним, методологічно вивіреном та практично значущим дослідженням, яке робить відчутний

внесок у вітчизняну анестезіологію та інтенсивну терапію трансплантації серця. Матеріали дисертації за актуальністю, новизною, теоретичною і прикладною цінністю та якістю виконання відповідають вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Вважаю, що автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Опонент:

член-кореспондент НАМН України,

професор, доктор медичних наук, професор

кафедри хірургії з курсом невідкладної

та судинної хірургії НМУ

імені О.О. Богомольця



Костянтин РУДЕНКО

*Підпис професора Руслана Р. В. Шевчука,
всесекретар, р.р. мед. наук, с.п.р. мед. наук*

Михайло П.А. Андрющенко