

ВІДГУК

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 «Оптимізація анестезіологічного забезпечення пацієнтів з гострою правошлуночковою недостатністю при трансплантації серця» подану 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

Актуальність обраної теми зумовлена зростанням кількості пацієнтів із трансплантацією серця (ТС). Однак навіть за сучасного рівня хірургічної техніки та імуносупресії рання післяопераційна летальність усе ще значною мірою зумовлена первинною дисфункцією графта (ПДГ), поширеність якої, за даними міжнародних реєстрів, коливається від 7 % до 30 %, тоді як смертність тяжких форм досягає 36 %. Таким чином, зменшення частоти та важкості ПДГ стає одним із ключових завдань, від вирішення якого залежить ефективність і економічна доцільність програми ТС у будь-якій країні, зокрема й в Україні.

Найуразливішим фенотипом ПДГ є гостра правошлуночкова недостатність (ПШНд), що виникає в умовах підвищеного легеневого судинного опору, ішемічно-реперфузійного ушкодження та гемодинамічної нестабільності. Саме правий шлуночок визначає ранній прогноз після ТС, адже його декомпенсація швидко призводить до поліорганної дисфункції, необхідності застосування високих доз симпатоміметиків, підключення екстракорпоральної мембранної оксигенації та, як наслідок, до подовження перебування у відділенні інтенсивної терапії. Попри це, у міжнародних та особливо у вітчизняних рекомендаціях відсутні чіткі алгоритми анестезіологічного ведення, спрямовані саме на протекцію правого шлуночка;

клінічна практика характеризується значною варіабельністю, що не дозволяє досягти стабільних результатів.

У таких умовах розробка й наукове обґрунтування правошлуночково-орієнтованого протоколу анестезіологічного забезпечення, виконані у дисертації Мельника М. Г., мають виняткове значення як для клінічної кардіохірургії, так і для організації системи охорони здоров'я. Запропонована мультикомпонентна стратегія інтегрує сучасні методи інвазивного й ехокардіографічного моніторингу, раціональну волемічну політику, селективну легеневу вазодилатацію та «ощадливу» інотропну підтримку.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертаційна робота Мельника М.Г. виконана на високому науковому рівні, що підтверджується публікацією результатів у 4 фахових виданнях, з яких 2 – у міжнародних журналах, індексованих у наукометричних базах. Апробація результатів відбулася на авторитетних міжнародних конференціях, включаючи Всесвітній з'їзд трансплантологів серця та легень (ISHLT, 2024), що свідчить про міжнародне визнання наукової цінності роботи. Структура дисертації є логічною та збалансованою: робота викладена на 192 сторінках, містить 39 рисунків і 39 таблиць, що забезпечує наочність представлення результатів. Оформлення відповідає чинним вимогам МОН України, список літератури включає 92 джерела, переважно останніх років видання.

Розділ 1. Огляд літератури

Перший розділ присвячений комплексному аналізу сучасного стану проблеми периопераційних ускладнень при трансплантації серця. Автор систематизує світову статистику ТС, детально розглядає патофізіологію первинної дисфункції графта та особливості правошлуночкової недостатності. Особливу увагу приділено критичному аналізу існуючих класифікацій ПДГ, їх обмеженням та обґрунтуванню вибору оптимальної класифікації для власного

дослідження. Розділ демонструє глибоке розуміння автором проблематики та вміння працювати з науковою літературою.

Значну частину огляду присвячено аналізу методів інтраопераційного моніторингу – катетеризації легеневої артерії та черезстраховідної ехокардіографії. Автор об'єктивно оцінює переваги та недоліки кожного методу, обґрунтовує необхідність їх комплексного застосування. Завершується розділ аналізом впливу анестезіологічного забезпечення на частоту виникнення ПШНд, що логічно підводить до формулювання мети власного дослідження. Огляд літератури створює міцну теоретичну базу для подальшої роботи.

Розділ 2. Матеріали та методи дослідження

Другий розділ детально описує дизайн дослідження – послідовне когортне порівняльне дослідження 111 пацієнтів, розділених на ретроспективну контрольну (n=50) та проспективну основну (n=61) групи. Автор чітко визначає критерії включення та виключення, описує протоколи анестезіологічного забезпечення обох груп, акцентуючи увагу на принципових відмінностях правошлуночково-орієнтованого підходу. Детально викладено методики інвазивного гемодинамічного моніторингу, ехокардіографічного дослідження та лабораторних методів.

Особливої уваги заслуговує розділ статистичної обробки даних, який демонструє високий методологічний рівень дослідження. Використано сучасні методи описової та порівняльної статистики з урахуванням типу розподілу даних, розрахунком розмірів ефекту та проведенням багатофакторного аналізу. Автор застосував логістичну регресію для визначення предикторів ПДГ та побудови прогностичних моделей. Така ретельна методологія забезпечує високу достовірність отриманих результатів.

Розділ 3. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Третій розділ присвячений детальній характеристиці досліджуваних груп. Автор проводить порівняльний аналіз демографічних показників, коморбідності, передопераційного стану пацієнтів та характеристик

донорських органів. Важливо, що групи виявилися зіставними за основними вихідними параметрами, що підвищує валідність подальших порівнянь. Детально проаналізовано інтраопераційні показники, включаючи тривалість операції, час ішемії, параметри штучного кровообігу.

Розділ містить ґрунтовний аналіз гемодинамічних показників на різних етапах операції, що дозволяє простежити динаміку змін функції правого шлуночка. Особливу цінність становить порівняння потреби в інотропній підтримці між групами вже на етапі відлучення від штучного кровообігу, де виявлено суттєві відмінності. Представлені дані створюють надійну базу для подальшого аналізу ефективності запропонованого протоколу.

Розділ 4. Аналіз частоти виникнення первинної дисфункції графта та її предикторів

Четвертий розділ присвячений поглибленому аналізу ПДГ в об'єднаній когорті пацієнтів. Автор детально аналізує частоту різних фенотипів ПДГ, особливу увагу приділяючи диференціації між ізольованою правошлуночковою та бівентрикулярною дисфункцією. Встановлено, що правошлуночкова недостатність є домінуючим механізмом ПДГ, присутнім у 75% всіх випадків ПДГ. Це підтверджує правильність обраної стратегії дослідження.

Особливу наукову цінність має проведений багатофакторний аналіз предикторів ПДГ. Автор ідентифікував ключові фактори ризику: передопераційну легеневу гіпертензію, тривалий час ішемії донорського органа, високі дози інотропів при відлученні від ШК. Розділ завершується аналізом предикторів ранньої летальності, що має важливе практичне значення.

Розділ 5. Порівняння ранніх результатів лікування при застосуванні стандартного та запропонованого протоколів

П'ятий розділ є центральним у роботі, оскільки містить результати порівняння ефективності протоколів. Автор послідовно аналізує первинні кінцеві точки: частота ПДГ загалом знизилася на 30%, а частота

правошлуночкової ПДГ – на 20%. Особливо вражає відносне зниження ризику смертності на ЕКМО = 58 % при застосуванні нового протоколу. Це показує, що раннє “ліберальне” ЕКМО краще захищає органи та дозволяє зняти підтримку без летальних наслідків. Ці результати мають не лише статистичну, але й виражену клінічну значущість.

Детальний аналіз вторинних кінцевих точок демонструє комплексний позитивний ефект нового протоколу. Значно покращилися показники гемодинаміки, скоротилася тривалість ШВЛ, зменшилася тривалість перебування у ВІТ. Автор наводить переконливі докази зниження частоти післяопераційних ускладнень, включаючи гостре пошкодження нирок та інфекційні ускладнення. Розділ завершується аналізом підгруп, що підтверджує універсальність ефекту незалежно від вихідних характеристик пацієнтів.

Розділ 6. Аналіз та обговорення результатів дослідження

Заключний розділ присвячений глибокому аналізу отриманих результатів у контексті світової літератури. Автор детально обговорює патофізіологічні механізми, що лежать в основі ефективності запропонованого протоколу, пояснюючи, як кожен його компонент сприяє захисту правого шлуночка.

Особливу увагу приділено обговоренню клінічної значущості та перспектив впровадження протоколу. Автор об'єктивно оцінює обмеження дослідження та окреслює напрямки подальших досліджень, включаючи необхідність багатоцентрової валідації. Розділ демонструє зрілість наукового мислення автора, його здатність до критичного аналізу та синтезу. Сформульовані висновки логічно випливають з отриманих результатів і повністю відповідають поставленим завданням.

У висновках дисертант переконливо доводить, що застосування розробленого протоколу забезпечує значне зниження частоти первинної дисфункції графта, що мінімізує потребу у фармакологічній та механічній підтримці кровообігу. Це, своєю чергою, позитивно впливає на клінічні

результати, скорочуючи тривалість респіраторної підтримки та перебування пацієнтів у ВІТ.

Практичні рекомендації, що впливають з роботи, є чіткими та обґрунтованими: рекомендується впровадження правошлуночково-орієнтованого протоколу в рутинну практику при трансплантації серця, а також використання низького порогу для переходу до ЕКМО при рефрактерній гемодинамічній нестабільності (> 35 балів за шкалою інотропів та вазопресорів).

Представлення даних у дисертації виконано на високому рівні. Автор раціонально використовує таблиці та графіки для ілюстрації статистичних результатів, а проміжні висновки наприкінці кожного розділу забезпечують чітку логіку викладу та систематизують ключові знахідки.

Ключовою перевагою роботи є наукова обґрунтованість фінальних висновків та практичних рекомендацій. Вони не є декларативними, а безпосередньо впливають з експериментальних даних та підтверджені застосуванням адекватних методів біостатистики. Сформульовані положення повністю вирішують поставлені завдання дослідження, відзначаються конкретністю і мають високу практичну цінність, оскільки пропонують дієвий інструмент для покращення результатів 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 них 2 статті, віднесено до категорії «Б», інші - до категорії Scopus.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість.

Наукова новизна дисертаційної роботи Мельника М. Г. полягає в тому, що вперше в Україні проведено комплексне наукове дослідження, присвячене розробці, впровадженню та оцінці ефективності правошлуночково-

орієнтованого протоколу анестезіологічного забезпечення у пацієнтів, яким виконується ортотопічна трансплантація серця.

Вперше було:

- Систематично проаналізовано частоту, структуру та фактори ризику розвитку первинної дисфункції графта (ПДГ) у вітчизняній когорті пацієнтів, де доведено, що гостра правошлуночкова недостатність є домінуючим фенотипом цього ускладнення.
- Розроблено та науково обґрунтовано мультикомпонентний протокол анестезіологічного забезпечення, що інтегрує цілеспрямований контроль переднавантаження, зниження післянавантаження правого шлуночка за допомогою інгаляційних вазодилататорів та раціональну інотропну підтримку під контролем розширеного гемодинамічного та ехокардіографічного моніторингу.
- На основі багатофакторного регресійного аналізу визначено незалежні предиктори розвитку ПДГ.
- Доведено, що застосування запропонованого протоколу дозволяє статистично значуще знизити частоту розвитку ПДГ та покращити клінічні результати у пацієнтів після ТС.

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

Методологічний рівень дисертації заслуговує на високу оцінку. Дотримання принципів доказової медицини, використання сучасної аналітичної бази та робота з репрезентативним обсягом клінічних спостережень забезпечують високий ступінь достовірності отриманих даних. Усі наукові положення, висновки та рекомендації логічно впливають з результатів дослідження, підтверджені коректним біостатистичним аналізом і є прямою відповіддю на поставлені у роботі завдання. Це надає результатам

практичної цінності та дозволяє рекомендувати їх для впровадження з метою покращення анестезіологічного забезпечення при трансплантації серця.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична цінність дослідження втілена у створенні готового до застосування клінічного протоколу. Його ефективність доведена зниженням частоти правошлуночкової недостатності, що прямо веде до ланцюга позитивних наслідків: менше післяопераційних ускладнень, нижча летальність, швидше одужання пацієнтів і, як наслідок, раціональніше використання ресурсів клініки.

Подальше застосування результатів роботи має чіткий двовекторний напрям. В освітній площині вони стануть основою для оновлення навчальних програм для анестезіологів. У клінічній практиці розроблений протокол є інструментом для підвищення стандарту надання допомоги, що планується до масштабування на всі профільні медичні заклади України.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

При рецензуванні дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертанту. Прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. Чому ви обрали саме інгаляцію NO та мілринон як основні інтервенції, а не інші фармакологічні агенти?
2. Як ви оцінювали адекватність розміру вибірки для виявлення відмінностей у частоті ПДГ, та які основні обмеження вашого дослідження ви знаєте?

Висновок

Робота повністю відповідає критеріям актуальності, методологічної якості, наукової новизни та практичної значущості відповідно до пункту 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії (Постанова КМУ № 44 від 12.01.2022) і вимог оформлення дисертацій (Наказ МОН № 40 від 12.01.2017 в редакції 12.07.2019). Здобувач продемонстрував належний рівень наукової кваліфікації й може бути рекомендований до присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
кафедри хірургії з курсом невідкладної
та судинної хірургії НМУ імені О.О. Богомольця

Людмила Зоряна мей. наук, професора,
гласно-корреспондентка НААН України

К. В. Душенов, заведующий
всего секретаря, за него, а также
А. А. Душенов)