

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Кинжаловой Светланы Владимировны на диссертационную работу Ростовцева Андрея Викторовича на тему: «Прогнозирование и фармакологическая коррекция острой кровопотери при кесаревом сечении», представленной в диссертационный совет 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Ростовцева Андрея Викторовича посвящена одной из актуальных проблем современной анестезиологии-реаниматологии в акушерстве – прогнозированию и фармакологической коррекции острой кровопотери при кесаревом сечении.

По данным Всемирной организации здравоохранения, акушерские кровотечения занимают первое место в структуре материнской смертности, составляя до 25%. В последние годы, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, отмечается рост числа критических акушерских состояний (КАС), в том числе с исходом в материнскую смертность, лидирующей причиной которых являются кровотечения.

В настоящее время определены факторы риска послеродового кровотечения, к которым относятся: многоплодная беременность; ≥ 4 родов в анамнезе; кесарево сечение или другое оперативное вмешательство на матке в анамнезе; миома матки больших размеров; патологическая плацентация (предлежание, плотное прикрепление или вращение плаценты); нарушения в системе гемостаза и др.

Несмотря на разработку новых организационных решений для беременных высокой группы риска, совершенствование хирургической техники, развитие



кровесберегающих технологий, достижения в области трансфузиологии, оптимизацию схем применения утеротонических средств и методов анестезиологической защиты, внедрение мультидисциплинарного подхода, проблема массивного акушерского кровотечения остается далекой от разрешения.

Поиск новых путей профилактики и лечения массивных акушерских кровотечений является приоритетной задачей специалистов, работающих в акушерстве.

Несмотря на широкий арсенал терапевтических методов контроля за послеродовым кровотечением, поиск новых фармакологических подходов, направленных на уменьшение кровопотери чрезвычайно актуален. Новое направление фармакологического воздействия, а именно локальное применение синтетического аналога вазопрессина – терлипрессина, вводимого в толщу матки при кесаревом сечении, представляется чрезвычайно перспективным, актуальным и своевременным.

Высокая частота акушерских кровотечений при оперативном родоразрешении, высокая заболеваемость и смертность женщин с массивной кровопотерей предопределили цель данного диссертационного исследования - улучшить результаты интенсивной терапии кровопотери у пациенток группы высокого риска при кесаревом сечении на основе оценки эффективности агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессина) и разработки протокола профилактики нарушений гемостаза.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Ростовцева Андрея Викторовича не вызывает сомнений и предлагает решение значимой задачи в области акушерской анестезиологии-реаниматологии - выбор эффективного и безопасного метода профилактики кровотечения при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения.

Научная новизна исследования

Автором впервые научно обоснована эффективность и безопасность применения терлипессина с целью профилактики и уменьшения объёма кровопотери при оперативном родоразрешении путём кесарева сечения. Доказано отсутствие негативного влияния терлипессина при внутриматочном его введении на показатели гемодинамики, кислотно-основного, электролитного состава крови и системы гемостаза.

Впервые проведён сравнительный детальный анализ эффективности различных доз терлипессина при внутриматочном введении, доказано, что эффекты терлипессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми.

Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций

Результаты и положения диссертационной работы А. В. Ростовцева обоснованы автором с позиций доказательной медицины и однозначно достоверны. Это подтверждается методологической корректностью исследования, достаточным числом клинических наблюдений, репрезентативностью выборки в сочетании с объективными, современными методами исследования и статистического анализа.

Поставленные задачи закономерно вытекают из поставленной цели. Выносимые на защиту положения обоснованы полученными в ходе исследования достоверными результатами. Выводы соответствуют задачам исследования, хорошо обоснованы. Практические рекомендации закономерно вытекают из данных, полученных в ходе диссертационного исследования, и представляют несомненную ценность для практического здравоохранения.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Ростовцева А. В., представляют большой интерес и ценность для науки и практического здравоохранения. Важным результатом исследования являются полученные автором доказательства эффективности и безопасности применения различных доз терлипрессина с целью профилактики кровотечения и уменьшения объёма кровопотери при оперативном родоразрешении путём кесарева сечения у пациенток групп высокого риска.

Предложена прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипрессин, основанная на значениях ЧСС, УИ и билирубина, измеренных до операции.

Разработан и клинически апробирован протокол профилактики и уменьшения объёма кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипрессина. Практическое значение работы отражено в полученном автором патенте на изобретение «Способ уменьшения кровопотери при оперативном родоразрешении у родильниц высоких групп риска» № 2709819 Рос. Федерация (дата регистрации: 23.12.2019 г.).

Научное обоснование эффективности и безопасности применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения позволяет рекомендовать его использование в широкой клинической практике.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа А. В. Ростовцева имеет традиционную структуру и изложена на 116 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава

2), результатов собственных исследований (глава 3), обсуждения полученных результатов (глава 4), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация написана хорошим литературным языком, оформлена в соответствие с существующими требованиями, иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками. Тема диссертационного исследования соответствует научной специальности 3.1.12 - анестезиология и реаниматология.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, обозначена степень разработанности темы, четко сформулирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы (первая глава) всесторонне рассмотрены и критически проанализированы основные причины послеродовых кровотечений и возможности фармакологической коррекции. Обсуждаются современные методы диагностики, профилактики и лечения пациенток при развитии акушерского кровотечения с точки зрения доказательной медицины. Представленный анализ литературных источников свидетельствует о глубоком знании автором проблемы и умении применить их в научно-практической деятельности. Для написания обзора литературы использовано 165 литературных источников, из которых 32 работы отечественных авторов и 133 - иностранных.

Вторая глава посвящена описанию дизайна исследования, общей характеристике групп исследованных пациентов (включено 140 пациенток). Исследование проводилось в 4 этапа, согласно поставленным в работе задачам.

Описаны критерии включения, исключения и характеристика исследуемой когорты в группах исследования. Обращает на себя внимание, что все женщины, на основании стратификации риска кровотечений соответствовали группе высокого риска развития кровотечения, с оценкой физического статуса ASA III класс.

Разделение на группы, в зависимости от применения препарата «Терлипрессин», или без его применения (контрольная группа), а также разделение на группы в зависимости от использованной дозы «Терлипрессина» (0; 0,2 и 0,4 мг), представляется логичным.

Формирование групп произведено корректно, методы исследования современны и информативны, статистическая обработка материала проведена с использованием современного пакета прикладных программ (исследовано 77 показателей), что позволяет автору в полной мере решить поставленные в работе задачи, защитить положения, выносимые на защиту и обосновать сделанные выводы и практические рекомендации.

Третью главу автор посвятил описанию результатов собственных исследований. Ее отличает грамотный и понятный стиль изложения. Материал логично распределен на разделы, посвященные изучению использования терлипрессина при кесаревом сечении у пациенток с высоким риском кровотечения в различных дозировках для профилактики интраоперационной кровопотери. Оценка эффективности и безопасности использования терлипрессина проведена на основании определения: объема кровопотери; объема интраоперационной инфузии; потребности в трансфузии компонентов крови; динамики изменения на этапах операции параметров гемодинамики; показателей общего и биохимического анализа крови; показателей системы гемостаза; кислотно-основного состояния и электролитного состава крови.

Тщательно проанализированы факторы риска, предикторы послеродовых кровотечений. На основании проведенного однофакторного и многофакторного анализа, методом логистической регрессии создана прогностическая модель для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, не получающих терлипрессин (чувствительность модели - 85,7%, специфичность - 90,6%) в популяции беременных, угрожаемых на кровотечение.

Материал 3 главы хорошо иллюстрирован, наглядно отражает полученные автором результаты исследования. Данные представлены в виде таблиц и рисунков.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных в ходе исследования результатов. Проведенный автором детальный анализ результатов исследования убедительно демонстрирует эффективность профилактического внутриматочного введения различных доз терлипрессина, на основании статистически значимого уменьшения объема интраоперационной кровопотери и снижения потребности в трансфузии компонентов крови. В представленном исследовании, побочных эффектов, местных и системных осложнений, описанных в инструкции к препарату и литературе, зарегистрировано не было.

Особого внимания заслуживает отсутствие электролитных нарушений, в частности, гипонатриемии при использовании терлипрессина в сочетании с карбетоцином, что так же подтверждает безопасность его местного назначения.

Полученные автором результаты иллюстрировано описанием клинического случая родоразрешения пациентки высокой группы риска с использованием терлипрессина в дозе 0,2 мг, с минимальной интраоперационной кровопотерей.

В обсуждении, автор корректно подчеркивает, что разработанная им прогностическая модель оценки риска развития кровотечения при проведении кесарева сечения (включающая значения ЧСС, УИ и билирубин), применима исключительно для целевой популяции беременных женщин с такими факторами риска как миома матки, многоплодная беременность, два и более рубца на матке, предлежание плаценты. Для создания модели прогноза кровотечения при других патологических состояниях в акушерстве, необходимы дополнительные исследования.

В заключении автор представил подробный анализ результатов проведенных исследований, подводящий читателя к сформулированным выводам и практическим рекомендациям. Проведенная работа позволила А. В. Ростовцеву сформулировать 6 конкретных выводов, соответствующих цели и задачам диссертационного исследования, и 4 практических рекомендации, касающихся методики профилактики кровотечений при кесаревом сечении у пациенток высокой группы риска с использованием терлипрессина в мышечную ткань матки и оценки риска кровотечения с использованием, созданной автором,

прогностической формулы. Представленные выводы и практические рекомендации строго обоснованы и достоверны, что обусловлено репрезентативностью обследованной выборки пациенток и использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Подтверждение опубликования основных положений работы в печати и в автореферате диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатные работ, все представлены в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 4 работы опубликованы в изданиях из библиографической базы Scopus, получен 1 патент на изобретение.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на авторитетных межрегиональных, общероссийских научно-практических конференциях, форумах и конгрессах, в том числе с международным участием.

Автореферат в полной степени соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы. Оформление автореферата соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования и разработанный автором модифицированный протокол с применением терлипрессина рекомендованы к применению в отделениях анестезиологии и реанимации акушерских стационаров и перинатальных центров с целью профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у беременных высокого риска по развитию кровотечения.

Перспективным представляется продолжение исследования в этом направлении у различных категорий беременных женщин, с целью дальнейшего внедрения в широкую клиническую практику.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Диссертация написана хорошим литературным языком, тщательно оформлена и иллюстрирована, материалы таблиц содержательны и информативны.

В рамках научной дискуссии разрешите задать следующие вопросы:

1. Была ли необходимость в дополнительном использовании утеротонических средств интраоперационно и в послеоперационном периоде, кроме однократно введенного карбетоцина?
2. Отмечались ли в исследованных Вами группах случаи раннего послеродового кровотечения?
3. Применялись ли в группах исследованных женщин методы хирургического гемостаза (компрессионные швы на матку, перевязка маточных сосудов, перевязка внутренних подвздошных сосудов), управляемая баллонная тампонада?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Ростовцева Андрея Викторовича «Прогнозирование и фармакологическая коррекция острой кровопотери при кесаревом сечении», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований успешно решена научная задача по улучшению результатов интенсивной терапии кровопотери у пациенток группы высокого риска при кесаревом сечении, имеющая важное практическое значение для анестезиологии и реаниматологии в акушерстве.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа Ростовцева

