

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Ростовцева Андрея Викторовича «Прогнозирование и фармакологическая коррекция острой кровопотери при кесаревом сечении», представленной к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы диссертации. Диссертационная работа А.В. Ростовцева посвящена важной и актуальной задаче – улучшению результатов лечения кровопотери у пациенток группы высокого риска при кесаревом сечении (КС). По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре материнской смертности акушерские кровотечения занимают первое место, составляя 15,8–23,1% от всех ее причин. При этом аналогичные результаты получены в недавних исследованиях зарубежных авторов, что указывает на сохраняющуюся значимость и актуальность этой проблемы. В настоящее время в Российской Федерации наблюдают уменьшение числа летальных исходов вследствие акушерских кровотечений, тем не менее, они являются причиной смерти в 25% случаев.

Массивные кровотечения возникают до и во время родов, а также в послеродовом периоде. К факторам высокого риска акушерского кровотечения относят предлежание плаценты, многоплодную беременность, полигидрамнион, наличие крупного плода, оперативное родоразрешение и т.д. Следует отметить, что акушерские кровотечения часто встречаются у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска. Также в последние годы в связи с ростом частоты КС неуклонно возрастает количество женщин с патологией плацентации, которая может осложняться вращением плаценты.

Атония матки остаётся одной из основных причин послеродового кровотечения, несмотря на оптимизацию применения утеротоников, а также новаторские хирургические и медикаментозные методы ее профилактики. Терапия акушерских кровотечений является комплексной задачей. Первоначальными мероприятиями интенсивной терапии являются инфузионная терапия, кислородотерапия, мониторинг витальных функций, а

также комплекс мер, направленных на предотвращение гипотермии и оценке причины возникновения кровотечения. Введение утеротоников снижает риск послеродовых кровотечений после вагинальных родов на 60%. С профилактической целью рекомендуется их рутинное применение в третьем периоде родов всем пациенткам.

Еще одним направлением лечения послеродовых кровотечений является использование методов фармакологического уменьшения объёма кровопотери, в частности, терлипессина – синтетического полипептида, аналога гормона задней доли гипофиза вазопрессина, агониста V1-вазопрессиновых рецепторов. Вазопрессин – это гормон, структурно сходный с окситоцином. Терлипессин обладает выраженными сосудосуживающим и кровоостанавливающим действиями. Препарат повышает тонус гладкой мускулатуры сосудов, а также воздействует на гладкую мускулатуру матки, усиливая сократительную активность миометрия. Кроме этого, повышение общего периферического сопротивления и выброс эндогенных вазоконстрикторов вызывают улучшение перфузии почек. При местном применении терлипессин обеспечивает быстрый вазоконстрикторный эффект. Вместе с тем, изучение влияния терлипессина как компонента консервативного, фармакологического воздействия, способного профилактировать кровопотерю в оперативном акушерстве, представлено единичными исследованиями, что требует дальнейшего изучения.

Местное введение терлипессина (N-триглицил-V-лизин-вазопрессин) – синтетического аналога гормона задней доли гипофиза вазопрессина широко используется в абдоминальной хирургии и урологии. В то же время, в акушерской практике его применение с целью уменьшения кровопотери при операциях КС недостаточно изучено. Эффект препарата реализуется за счёт эффектов его активных метаболитов (лизин-вазопрессин) преимущественно на V1A-вазопрессиновые рецепторы, вызывая сужение артериол, вен, венул и стимуляцию сокращения миометрия, независимо от наличия беременности. Известно, что при внутривенном введении возможны побочные проявления препарата: головная боль, боли в животе, повышение артериального давления

(АД), брадикардия (особенно в сочетании с приёмом β -блокаторов), сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда. С учетом указанных данных, рядом автором уже описаны попытки местного использования терлипессина с целью снижения риска возможного отрицательного системного влияния препарата.

Таким образом, высокая частота акушерских кровотечений, сохраняющаяся высокая доля летальных исходов, обусловленных кровопотерей, увеличение длительности лечения в стационаре реабилитации женщин после массивной кровопотери, а также существенные затраты здравоохранения диктуют необходимость проведения исследований по поиску эффективных методов профилактики и лечения послеродовых кровотечений.

Научная новизна. В результате проведенного исследования автором впервые научно обоснована эффективность применения терлипессина с целью профилактики и уменьшения объёма послеродового кровотечения после оперативного родоразрешения путём кесарева сечения. Доказано отсутствие негативного влияния терлипессина на показатели гемодинамики, кислородного статуса и гемостаза, что подтверждает безопасность его применения в клинической практике. Впервые проведён сравнительный детальный анализ эффективности различных доз терлипессина при внутриматочном введении. Доказано, что эффекты терлипессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми. Выявлены факторы риска послеродовых кровотечений при оперативном родоразрешении у пациенток группы высокого риска.

Практическая значимость. Впервые теоретически обоснованы эффективность и безопасность применения терлипессина для профилактики и уменьшения объёма кровопотери в акушерской анестезиологии. Впервые доказана эффективность местного введения терлипессина с целью уменьшения интраоперационной кровопотери при операциях КС у пациенток групп высокого риска.

Продemonстрировано, что внутриматочное введение терлипессина сопровождается снижением потребности в трансфузии компонентов донорской крови при операции КС. Доказано, что низкая доза терлипессина 0,2 мг может быть успешно использована для профилактического применения при операциях КС у пациенток с высоким риском кровопотери.

Предложена прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипессин, основанная на значениях ЧСС, УИ и билирубина, измеренных до операции. Доказано, что увеличение ЧСС более 86 ударов/минуту у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом, не получавших терлипессин, является фактором риска развития послеродового кровотечения.

Впервые предложен и апробирован протокол профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции КС у пациенток групп высокого риска с применением терлипессина.

Достоверность и обоснованность основных научных положений, результатов, выводов и рекомендаций. Достоверность итогов работы не вызывает сомнения, что обусловлено рациональным дизайном исследования, достаточным количеством клинических наблюдений, корректным разделением их на группы.

Первый этап статистического анализа данных включал использование методов описательной статистики, включая расчеты медианы и интерквартильного интервала для числовых показателей, абсолютной и относительной частоты для показателей бинарного и категориального типа. Сравнения распределений и медиан, а также проверка статистической значимости их различия между группами проводилась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона и Фридмана в зависимости от количества сравниваемых групп и их связи между собой. После сравнения более 2-х групп проводился post-hoc анализ, включающий попарное сравнение всех возможных комбинаций сравниваемых групп, для которых множественное сравнение показало статистически

значимое различие. Статистическая значимость различия частот тестировалась методом χ^2 .

Оценка силы и статистической значимости связи между предполагаемыми факторами риска и откликом бинарного типа проводилась с помощью однофакторного и многофакторного анализов методом логистической регрессии. Прогностические модели разрабатывались с помощью метода логистической регрессии с пошаговым исключением переменных с наименьшей информативностью до достижения индексом Акаике нижнего плато значений. Анализ точности, чувствительности и специфичности полученной модели проводился методом оценки трендов этих параметров по всему диапазону значений порога классификации. Выбор порога классификации для каждой модели осуществлялся определением максимальной точности с учетом приемлемого баланса значений чувствительности и специфичности. Прогностическая эффективность полученной модели определялась анализом ROC-кривой, построенной для каждой прогностической модели и соответствующим ей значением AUC. Уровень 49 статистической значимости был принят равным 0,05 для всех статистических процедур сравнения и оценки статистических параметров. Все вычисления проводились средствами статистического пакета Statistica версии 12.0, а также с использованием специализированных библиотек в программной среде R. Для разработки прогностических моделей и их графического сопровождения были написаны специальные скрипты на языке R в одноименной программной среде.

Диссертант в своей работе использовал соответствующие задачам методы исследования, что позволило обосновать полученные результаты и выводы.

Общая характеристика работы и оценка ее содержания. Работа изложена на 116 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, 12 выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает

165 источников, в том числе 133 – иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками.

В работе использован научный стиль изложения материала. В целом, выводы логически вытекают из полученных автором данных, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают содержание и основные положения диссертационной работы.

Существенных замечаний по оформлению диссертации нет, имеются отдельные погрешности и опечатки.

Имеется замечание по изложению вывода №5 и практической рекомендации №3, в которых автор ссылается на прогностическую формулу, при этом не упоминает, что данная формула разработана исключительно для целевой популяции беременных женщин, угрожаемых по кровотечению с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и/или осложнениями текущей беременности (миома, многоплодная беременность, два и более рубца на матке, предлежание плаценты). Практические рекомендации выполнимы.

Аннотация в полной мере отражает содержание диссертационной работы. Ее оформление и содержание соответствуют требованиям Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России.

Основные вопросы, которые возникают при изучении диссертационного исследования могут быть сформулированы для дискуссии в процессе публичной защиты следующим образом:

1. Какими принципами руководствовался автор, определяя объем инфузионной терапии в исследуемых группах на 1-м этапе? Имелась ли разница между группами в общей дозе (в мкг) использованного для коррекции артериальной гипотензии фенилэфрина?

2. Чем была обусловлена оценка физического статуса беременных по классификации ASA (American Association of Anesthesiologists) в 3 балла на втором этапе исследования? В версии для беременных III класс по ASA подразумевает наличие преэклампсии с выраженными симптомами, гестационного сахарного диабета с осложнениями или высокой потребностью

в инсулине, тромбофилического заболевания, требующего антикоагулянтной терапии. Наличие данной патологии беременности не указано при описании пациенток исследуемых групп.

Хотелось бы услышать точку зрения соискателя, на указанные вопросы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в научном и учебно-методическом процессах на кафедрах анестезиологии и реаниматологии медицинских вузов, а также в практической работе врачей профильных отделений лечебных учреждений.

К моменту защиты диссертации рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии №5 перинатального центра БУЗ ВО ВОКБ №1 и акушерского дистанционного консультативного центра Воронежской области. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева и кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Заключение

Диссертационная работа Ростовцева Андрея Викторовича на тему «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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для анестезиологии и реаниматологии – уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипрессина.

По своей актуальности, объему и методам выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

8