

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Минздрава Российской Федерации, Кирова Михаила Юрьевича на диссертацию Пылаевой Натальи Юрьевны на тему: «Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений у пациенток с тяжелой формой преэклампсии и HELLP-синдромом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:
3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Актуальность исследования

Медицинская и социальная значимость проблемы гестационных гипертензивных расстройств связана с высокими показателями материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в мире. Ключевыми причинами летального исхода у пациенток с тяжелой преэклампсией являются ее жизнеугрожающие осложнения, включая отек головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, эклампсию, полиорганную недостаточность, HELLP-синдром, коагулопатию, преждевременную отслойку плаценты и массивное кровотечение. Среди неблагоприятных исходов для новорожденных у матерей с тяжелой преэклампсией преобладают перинатальная гибель плода, его недоношенность и тяжелые нарушения со стороны дыхания и других систем организма. К предотвратимым причинам высоких показателей материнской и перинатальной летальности и заболеваемости на фоне преэклампсии относят недостаточную оценку степени тяжести заболевания, а также позднее начало интенсивной терапии и родоразрешения. Предотвратить большую часть неблагоприятных исходов тяжелой преэклампсии для матери и плода возможно при своевременном прогнозировании ее жизнеугрожающих осложнений, однако возможности современных методов предикции этих состояний недостаточны, что в целом ряде случаев не позволяет осуществить адекватную профилактику, раннюю диагностику и своевременное использование современных методов интенсивной терапии. Важным вопросом является и исследование влияния тяжелой преэклампсии на развитие преждевременной отслойки плаценты и ее исходы для матери. Большой интерес представляет также изучение новых методов профилактики такого осложнения тяжелой преэклампсии, как массивная кровопотеря. Остается крайне актуальной и проблема прогнозирования вероятности развития, формы и продолжительности течения HELLP-синдрома, который вносит ощутимый вклад в высокие показатели материнской и перинатальной летальности при гестационных гипертензивных расстройствах.

Таким образом, одним из наиболее перспективных направлений профилактики неблагоприятных исходов тяжелой преэклампсии является



изучение и внедрение в повседневную практику точных моделей ранней диагностики осложнений этого состояния.

В связи с этим актуальность темы исследования Н.Ю. Пылаевой по изучению возможностей прогнозирования жизнеугрожающих осложнений у пациенток с тяжелой формой преэклампсии и HELLP-синдромом для улучшения стратегии их терапии не вызывает сомнений. Цель исследования полностью раскрывают поставленные в работе задачи, которые четко определены и ясно изложены. Безусловно, данная работа имеет большое научное значение для анестезиологии-реаниматологии.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования в целом соответствует авторской формулировке. В рамках настоящей работы Н.Ю. Пылаевой расширены представления о прогнозировании жизнеугрожающих осложнений тяжелой преэклампсии. Так, впервые в российской клинической практике исследованы предикторные возможности показателей С4-компонента системы комплемента, мочевой кислоты, прокальцитонина и N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) сыворотки крови у этой категории пациенток.

Автором впервые оценена целесообразность использования уровня антитромбина III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии с учетом факторов, влияющих на вариабельность его показателей, а также доказана необходимость оценки степени выраженности протеинурии для прогнозирования жизнеугрожающих исходов преэклампсии для матери и новорожденного.

Впервые определены анамнестические факторы и критериальные признаки HELLP-синдрома, влияющие на продолжительность его течения, доказана эффективность и безопасность введения селективного вазопрессора терлипрессина в толщу миометрия у родильниц с гипертензивными расстройствами для профилактики массивной послеродовой кровопотери при операции кесарева сечения.

На основе инновационных подходов оценена возможность использования ряда критериальных признаков и лабораторных показателей при разработке прогностических моделей развития тяжелой преэклампсии и различных форм HELLP-синдрома для своевременной профилактики, ранней диагностики и интенсивной терапии жизнеугрожающих осложнений.

Практическая значимость работы

На основании проведенных исследований определено, что высокая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений при выраженной протеинурии предполагает необходимость рассматривать данный показатель как фактор риска таких неблагоприятных исходов беременности и родов, как HELLP-синдром, полиорганная дисфункция и дыхательные расстройства у новорожденных. Кроме этого, в диссертационной работе доказано, что

снижение уровня антитромбина III и показателей C4-компонента системы комплемента, а также повышение уровня мочевой кислоты, прокальцитонина и NT-proBNP сыворотки крови у беременных женщин с гипертензивными расстройствами может быть использовано для прогнозирования тяжелой преэклампсии и ее осложнений.

Автором предложено рассматривать уменьшение значений соотношения лактатдегидрогеназы/аспартатдегидрогеназы (ЛДГ/АСТ) у пациенток с тяжелой формой преэклампсии <5 как значимый предиктор продолжительного течения HELLP-синдрома, а увеличение соотношения ЛДГ/АСТ >10 при наличии HELLP-синдрома – как фактор, прогнозирующий вероятность его более краткосрочного течения.

В работе продемонстрировано, что наличие сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови, а также развитие эклампсии являются факторами риска длительного течения HELLP-синдрома в случае его развития.

Автором разработана и предложена для повседневной клинической практики акушерских стационаров прогностическая модель прогнозирования вероятности развития тяжелой преэклампсии, в которой рекомендовано учитывать показатели C4-компонента системы комплемента, прокальцитонина и NT-proBNP. Также в результате проведенных исследований созданы модели для прогнозирования вероятности развития полной или парциальной формы HELLP-синдрома, учитывающие активность лактатдегидрогеназы, показатели соотношения ЛДГ/АСТ, тромбоцитопении, частоту встречаемости головной боли и болей в эпигастральной области.

Кроме этого, автором доказано, что развитие преждевременной отслойки плаценты у пациенток с тяжелой преэклампсией по сравнению с беременными без преэклампсии сопровождается повышением вероятности таких осложнений, как увеличение риска выполнения гистерэктомии и полиорганной дисфункции. В этой связи практическое значение имеет проведенное автором обоснование схемы введения терлипессина в толщу миометрия у пациенток с гипертензивными гестационными расстройствами для профилактики послеродовых кровотечений при кесаревом сечении.

Таким образом, научные положения, достоверно доказанные в представленном исследовании, открывают новые практические перспективы для повышения безопасности родоразрешения у пациенток с тяжелой формой преэклампсии и HELLP-синдромом.

Содержание работы

Работа изложена на 352 страницах машинописного текста и наглядно иллюстрирована 117 таблицами и 114 рисунками, которые соответствуют содержанию представленного материала. Диссертация Н.Ю. Пылаевой имеет традиционную структуру и включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. В

список литературы входят 35 отечественных и 326 зарубежных источников. Работа написана хорошим литературным языком, легко читается.

Во введении указаны актуальность работы и ее значимость, цели и задачи данного исследования, положения, выносимые на защиту. Детально представлены научная новизна исследования, структура и объем работы.

Первая глава включает в себя обзор литературы, где автор описывает состояние проблемы жизнеугрожающих осложнений преэклампсии и HELLP-синдрома, а также современные представления о возможностях их прогнозирования. Рассмотрены данные литературы о влиянии преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты, приведены результаты современных исследований о возможностях профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с преэклампсией.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования с характеристикой пациентов, включенных в работу, протоколами семи клинических исследований и используемых статистических методов. Методология работы адекватна, используются современные методики обследования пациенток с гипертензивными гестационными расстройствами, комплексная статистическая обработка данных.

В третьей главе представлены результаты диссертационной работы по исследованию предикторных возможностей выбранных для изучения потенциальных маркеров тяжелой формы преэклампсии и ее жизнеугрожающих осложнений. Показана сравнительная динамика исследуемых показателей у здоровых беременных, пациенток с преэклампсией и на фоне развития ее жизнеугрожающих осложнений. Проведена оценка встречаемости различных форм HELLP-синдрома в выбранных точках наблюдения (при поступлении, перед родоразрешением, после родоразрешения), а также влияния критериальных клинико-лабораторных признаков и анамнестических факторов HELLP-синдрома на продолжительность его течения. Для разработки прогностической модели развития преэклампсии выполнен сначала однофакторный анализ, в процессе которого в качестве изучаемых факторов были использованы показатели, проявившие на предыдущих этапах исследования признаки влияния на риск развития тяжелой формы преэклампсии. В последующем методом логистической регрессии была получена прогностическая модель, включающая только три показателя из исходно представленных: С4-компонент системы комплемента, прокальцитонин и NT-proBNP. Разработку прогностических моделей вероятности развития формы HELLP-синдрома проводили в двух временных точках (при поступлении и перед родоразрешением) без учета показателей активности лактатдегидрогеназы и соотношения ЛДГ/АС и с учетом таковых. В этой же главе изложены клинико-лабораторные данные родильниц без гестационных гипертензивных расстройств и пациенток с преэклампсией при использовании терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения, а также результаты, полученные при исследовании влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты.

Четвертая глава включает в себя обсуждение результатов исследования – сравнительный анализ полученных данных в исследуемых группах пациенток и здоровых беременных и оценку целесообразности использования предикторного потенциала изучаемых маркеров для прогнозирования жизнеугрожающих осложнений тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома. Также в данной главе проведен анализ возможности использования анамнестических факторов и критериальных признаков HELLP-синдрома для прогнозирования продолжительности его течения и прогностической информативности разработанных моделей вероятности развития тяжелой преэклампсии и форм HELLP-синдрома. Кроме того, приведено обоснование целесообразности применения терлипрессина для профилактики послеродового кровотечения у родильниц без гипертензивных нарушений во время беременности и пациенток с преэклампсией. Проведение сравнительного анализа исходов преждевременной отслойки плаценты на фоне тяжелой преэклампсии по сравнению с беременными без преэклампсии позволило выявить повышение риска различных вариантов неблагоприятных исходов для матери.

В разделе «Заключение» автор подводит итоги исследования, аргументируя положения, выносимые на защиту, и выводы, которые следуют непосредственно за этой частью работы и, в свою очередь, предваряют практические рекомендации, обладающие, несомненной значимостью для клинического применения.

Выводы и практические рекомендации логичны, достоверны, адекватно обоснованы и базируются на основных результатах работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, ее основные положения и выводы. Результаты выполненной работы отражены в 19 публикациях, из которых 14 представлены в рецензируемых ВАК журналах, получен 1 патент на изобретение. Материалы исследования Н.Ю. Пылаевой были всесторонне представлены в докладах на многочисленных научных съездах и конференциях как российского, так и международного уровней.

Достоверность полученных результатов

Достаточный объем наблюдений (2719 включенных в работу пациенток), применение современных клинических, инструментальных методов обследования и лабораторных методов, а также оригинальных методик статистической обработки полученных данных убедительно подтверждают достоверность полученных Н.Ю. Пылаевой результатов.

Замечания и вопросы к работе

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пылаевой Натальи Юрьевны на тему: «Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений у пациенток с тяжелой

формой преэклампсии и HELLP-синдромом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, выполненная при научном консультировании профессора Шифмана Ефима Муневича, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение проблемы повышения безопасности родоразрешения пациенток с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом путем прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений, что имеет важное значение для науки и практики анестезиологии и реаниматологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему исследований и практической значимости полученных результатов данная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями на 26 сентября 2022 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достойна присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Заведующий кафедрой анестезиологии
и реаниматологии ФГБОУ ВО
«Северный государственный
медицинский университет»
(г. Архангельск) Минздрава РФ,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



Киров Михаил Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)
163000 г. Архангельск, пр.Троицкий, д.51
Телефон – 8 (8182) 28 57 91. e-mail – info@nsmu.ru

