

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Маршалова Дмитрия Васильевича
на диссертацию Пылаевой Натальи Юрьевны
«Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений у пациенток с тяжелой
формой преэклампсии и HELLP-синдромом»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности: 3.1.12. Анестезиология и реаниматология**

Актуальность темы диссертационного исследования

Преэклампсия, осложняя течение от 2 до 8% беременностей, относится к ведущим причинам материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в мире. Высокие показатели неблагоприятных исходов для матери и плода связаны с жизнеугрожающими осложнениями тяжелой преэклампсии, такими как эклампсия, HELLP-синдром, отек головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, преждевременная отслойка плаценты, массивная кровопотеря, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганная недостаточность. В отдаленный период у матерей, перенесших тяжелое течение преэклампсии, отмечено значительное повышение встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой, нервной системы, почек, а у их детей различных нарушений физического и психического развития. Эксперты разных стран считают, что надлежащий междисциплинарный подход к лечению пациенток с преэклампсией позволяет предотвратить бóльшую часть неблагоприятных исходов для матери и плода. В реализации этой задачи важным является своевременное прогнозирование не только развития преэклампсии как таковой, но и, что особенно важно, вероятности возникновения ее жизнеугрожающих осложнений. К сожалению, потенциал современных методов предикции осложнений тяжелого течения гестационных гипертензивных расстройств крайне недостаточен, что значительно ограничивает возможности их профилактики и ранней диагностики, вследствие чего использование даже прогрессивных и высокотехнологичных средств

интенсивной терапии оказывается безуспешным. Сообщения о прогнозировании развития, степени тяжести и продолжительности течения HELLP-синдрома, осложняющего течение тяжелой преэклампсии, в современной литературе единичны, а рекомендации для практического применения не разработаны.

Кроме этого, актуальной проблемой является изучение новых методов профилактики такого жизнеугрожающего осложнения преэклампсии, как массивная кровопотеря, а также исследование влияния тяжелой преэклампсии на вероятность развития преждевременной отслойки плаценты и ее исходы для матери.

Учитывая вышеперечисленное, одним из наиболее перспективных направлений профилактики, ранней диагностики и лечения неблагоприятных исходов беременности и родов при тяжелом течении преэклампсии и HELLP-синдрома представляется исследование и применение новых методов прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений, что и определяет актуальность темы данной диссертационной работы как с научной, так и с практической точки зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором поставлена актуальная цель исследования – повышение безопасности родоразрешения беременных с тяжелой преэклампсией и HELLP-синдромом путём прогнозирования их жизнеугрожающих осложнений. Для достижения цели определены соответствующие задачи. В диссертации использованы современные и адекватные поставленным задачам методы исследования.

Достоверность полученных автором результатов и обоснованность научных положений диссертационного исследования вытекают из четко сформулированного дизайна исследования, репрезентативности представленных групп пациентов, значительного объема клинического

материала, корректно выбранных методов современного мониторинга и статистической обработки данных. Выводы достаточно аргументированы, вытекают из содержания выполненной работы, отражают поставленные задачи. Практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и лаконично, полностью основаны на результатах проведенного исследования.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики подтверждается актуальностью и практической направленностью всего исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов статистического анализа. Результаты исследования, проведенного автором, его высокий методический и научный уровень не вызывают сомнений.

Научная новизна диссертации принципиально соответствует авторской формулировке. В рамках настоящего диссертационного исследования автором впервые с помощью метода пар определена возможность применения антитромбина-III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии. Впервые у пациенток с преэклампсией подтверждена целесообразность оценки выраженности протеинурии как предиктора жизнеугрожающих исходов для матери и новорожденного. Кроме этого впервые оценена роль мочевой кислоты, прокальцитонина, N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа и С4-компонента системы комплемента сыворотки крови в качестве маркеров развития тяжелой преэклампсии. Предложена новая прогностическая модель развития тяжелой преэклампсии.

В результате проведенного многоцентрового исследования впервые выявлены анамнестические факторы и критериальные признаки HELLP-синдрома, влияющие на продолжительность его течения, послужившие основой

для разработки новых прогностических моделей развития полной и парциальных форм HELLP-синдрома.

Особое значение для практического применения имеет впервые определенная автором эффективность и безопасность использования препарата селективного вазопрессора терлипессина при введении в толщу миометрия у пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами для профилактики массивных послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения. Кроме этого, впервые изучено влияние тяжелой преэклампсии, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на исходы беременности и родов, а также показано, 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.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям

Содержание и оформление работы полностью соответствуют предъявляемым требованиям о порядке присуждения научным и научно-педагогическим работникам ученых степеней и присвоения научным работникам ученых званий. Написание диссертации и автореферата соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Диссертационная работа написана в научном стиле доступным и понятным языком, построена по типу монографии, включает глубокий и тщательный обзор литературных данных по теме исследования, описание дизайна, характеристики пациентов, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения. Выводы обоснованы, сформулированы четко и лаконично, не вызывают сомнений. Практические рекомендации полностью основаны на результатах проведенного исследования и имеют четкую практическую направленность.

Общая характеристика работы и оценка ее содержания

Работа изложена на 352 страницах компьютерного текста, состоит из четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 114 рисунками и 117 таблицами. Список литературы включает 361 библиографический источник (35 отечественных и 326 зарубежных). Тема диссертационного исследования соответствует научной специальности «анестезиология и реаниматология». Данные результатов исследования представлены и апробированы в ходе многочисленных выступлений на съездах и конференциях.

Введение написано в традиционном стиле, раскрывает актуальность и значимость диссертационного исследования, четко очерчивает цели и задачи, а также положения, выносимые на защиту. Автором сформулированы научная новизна и практическая ценность диссертационной работы.

Первая глава «Обзор литературы» представляет собой детальный и глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме, полностью раскрывает своевременность и актуальность темы исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» изложена методологическая часть диссертации с характеристикой пациенток, включенных в работу, протоколами 7 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 «Результаты собственных исследований» автором последовательно и логично изложены полученные результаты, раскрыта полная информация о существе работы. Приведены данные о содержании исследуемых потенциальных маркеров и предикторов у здоровых беременных, пациенток с преэклампсией и на фоне развития ее жизнеугрожающих осложнений. Проведен анализ частоты встречаемости различных форм HELLP-синдрома в выбранных точках наблюдения, а также влияния критериальных клинико-

лабораторных признаков и анамнестических факторов HELLP-синдрома на продолжительность его течения. Изложены результаты однофакторного и многофакторного анализа, проведенных для разработки прогностических моделей развития преэклампсии и форм HELLP-синдрома. Приведены клинико-лабораторные данные родильниц без гестационных гипертензивных расстройств и пациенток с преэклампсией при использовании терлипессина для профилактики послеродового кровотечения, а также результаты, полученные при исследовании влияния преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты.

В четвертой главе проведено обсуждение результатов исследования, выполнен анализ полученных данных в исследуемых группах пациенток и здоровых беременных и оценены предикторные возможности изучаемых маркеров для прогнозирования жизнеугрожающих осложнений тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома. Также в данной главе проведено исследование прогностической информативности разработанных моделей вероятности развития тяжелой преэклампсии и форм HELLP-синдрома, а также обоснование целесообразности применения терлипессина для профилактики массивной кровопотери у пациенток с гипертензивными расстройствами.

Закключение является обобщением проведенного диссертационного исследования. Выводы диссертационной работы достаточно аргументированы, вытекают из содержания работы, отражают поставленные задачи и сделаны на основании фактического материала. Практические рекомендации корректны и базируются на полученных результатах исследования.

Подтверждение публикации основных положений работы в печати и автореферате диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 печатных работ, 14 из которых – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации, 1 печатная работа включена в метаанализ. Получен патент на изобретение.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы, заявленную тему исследования, оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки Российской Федерации, вопросов и замечаний по его содержанию нет.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационного исследования нет, за исключением стилистических ошибок и незначительного количества опечаток, что ни в коей мере не умаляет научной и практической значимости проведенного исследования.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно практически провел настоящую диссертационную работу. Выбрал тему диссертационного исследования, разработал дизайн исследования, провел набор клинического материала. План исследования, методика и дизайн также выполнены автором. Автором самостоятельно проделаны анализ и статистическая обработка полученных данных в соответствии с правилами, которые обеспечивают надежность полученных результатов и изложенных выводов. Результаты проведенного исследования сформулированы и опубликованы лично автором.

Заключение

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, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой предложено новое решение важной проблемы - разработаны эффективные методы прогнозирования полной и парциальной форм HELLP-синдрома, а также жизнеугрожающих осложнений тяжёлой преэклампсии, имеющей важное значение для науки и практики анестезиологии и реаниматологии.

