

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

26.02.2024 № 02-05-2406/24
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор
медицинских наук, профессор
академик РАН



_____ А.О. Конради

«26» февраля 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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 темы выполненной работы

Диссертационное исследование Пылаевой Н.Ю. посвящено не теряющей актуальность проблеме развития осложненных форм преэклампсии и HELLP-

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 251 от 27.03 2024 г.
Приложение на _____ листах

синдрома, рассматриваемой автором с позиции выявления и практического использования дополнительных ресурсов профилактики, прогнозирования и собственно интенсивной терапии тяжелых, зачастую жизнеугрожающих осложнений беременности. Среди них – отек головного мозга и острое нарушение мозгового кровообращения, эклампсия, HELLP-синдром, массивное коагулопатическое кровотечение, полиорганная недостаточность, которые являются ведущими среди причин высоких показателей неблагоприятных исходов как для матери, так и новорожденного. Универсальными (и предотвратимыми!) факторами, влияющими на эффективность любой медицинской помощи, является объективная оценка тяжести состояния пациента и своевременность начала лечебных мероприятий. В полной мере такое положение относится и к пациенткам с преэклампсией, с акцентированием особой значимости на своевременности начала интенсивной терапии и родоразрешения, причем мониторинг и прогнозирование развития неблагоприятного течения – неотъемлемые составляющие успеха.

К сожалению, потенциал современных методов предикции преэклампсии и ее осложнений недостаточен и не позволяет обеспечить их профилактику, раннюю диагностику и своевременную интенсивную терапию в полной мере. Нерешенным вопросом остается влияние тяжелой преэклампсии на возникновение и исходы преждевременной отслойки плаценты. Отдельного внимания заслуживает определение дополнительных возможностей профилактики острой массивной кровопотери – нередкого осложнения тяжелой преэклампсии, в интенсивной терапии которой на протяжении долгого времени не было успехов, значимо влияющих на клинические исходы.

Аналогичная ситуация сложилась и в отношении HELLP-синдрома: практические рекомендации относительно прогнозирования его степени тяжести и продолжительности течения не разработаны.

В общем, современный взгляд на проблему прогнозирования осложнений гипертензивных гестационных нарушений отвергает поиск их единого и

универсального маркера, что актуализирует необходимость оценки предикторного потенциала отдельных звеньев патогенеза для научного обоснования многомерной прогностической модели, чему и посвящено диссертационное исследование Пылаевой Н.Ю.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы представлена тем, что впервые:

1) выявлена методом пар целесообразность определения антитромбина III сыворотки крови в качестве маркера тяжелой преэклампсии;

2) подтверждена значимость оценки тяжести протеинурии для прогнозирования жизнеугрожающих исходов для матери и новорожденного у пациенток с преэклампсией;

3) определена роль мочевого кислоты в качестве маркера развития тяжелой преэклампсии;

4) в результате сравнительного изучения особенностей динамики уровня прокальцитонина сыворотки крови перед родоразрешением у пациенток с тяжелой преэклампсией и здоровых беременных научно обоснована значимость его оценки в качестве маркера развития тяжелой преэклампсии;

5) получены указания на то, что в качестве маркера тяжелой преэклампсии стоит рассматривать уровень С4-компонента системы комплемента сыворотки крови и

6) паттерн изменений показателя N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови.

В дополнение, у пациенток с тяжелой преэклампсией автором впервые выявлены анамнестические факторы и критериальные признаки HELLP-синдрома, влияющие на продолжительность его течения. Все вместе взятое

позволило Пылаевой Н.Ю. впервые предложить прогностическую модель развития тяжелой преэклампсии, включающую клинико-лабораторные показатели, а также разработать прогностические модели развития полной и парциальных форм HELLP-синдрома, учитывающие его критериальные признаки.

С учетом впервые определенного автором влияния тяжелой преэклампсии, на фоне которой развивается преждевременная отслойка плаценты, на исходы беременности и родов, значимой составляющей работы является показанная эффективность и безопасность введения терлипессина в толщу миометрия при операции кесарева сечения для профилактики послеродовых кровотечений у пациенток с гипертензивными расстройствами.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Результаты проведенного исследования основаны на достаточном количестве наблюдений, включенных в исследование. Использованные в ходе исследования методики сбора и обработки первичной информации адекватны и корректны. Статистическая обработка данных выполнена с помощью современных параметрических и непараметрических методов анализа. Полученные результаты не противоречат существующим положениям, сопоставлены с данными зарубежных исследователей. Таким образом, сформулированные выводы и рекомендации обоснованы и в полной мере отражают полученные результаты.

Значимость результатов исследования для науки и клинической практики

Полученные автором результаты исследования, посвященного проблеме прогнозирования жизнеугрожающих осложнений у пациенток с тяжелой формой

преэклампсии и HELLP-синдромом, важны для медицинской науки и практического здравоохранения.

Для клинической практики полученные результаты расширили представления о возможностях прогнозирования жизнеугрожающих осложнений тяжелой формы преэклампсии с акцентом на исследовании уровней сывороточного антитромбина III, мочевой кислоты, N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, прокальцитонина, С4-компонента системы комплемента и выраженности протеинурии в качестве маркеров и предикторов преэклампсии и ее жизнеугрожающих осложнений для матери и новорожденного.

Значимым является выявленная взаимосвязь между динамикой соотношения лактатдегидрогеназа/аспартатдегидрогеназа (ЛДГ/АСТ) и продолжительностью течения HELLP-синдрома, а также формальные доказательства негативного влияния исходной сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией – заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови – на вероятность длительного течения HELLP-синдрома.

Не менее значимым представляется и определение влияния тяжелой преэклампсии с преждевременной отслойкой плаценты на утяжеление общего течения заболевания, риск развития коагулопатии и полиорганной недостаточности, высокую вероятность необходимости выполнения гистерэктомии – печальных атрибутов неблагоприятного исхода беременности и родов для матери.

С учетом высокой клинико-социальной значимости поднятой автором проблемы, практическое использование предложенных в работе моделей прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и формы HELLP-синдрома, позволяющих осуществлять своевременную профилактику, диагностику и интенсивную терапию их жизнеугрожающих осложнений, трудно переоценить.

Наконец, обоснование эффективности и безопасности введения терлипессина в толщу миометрия во время кесарева сечения у пациенток с гипертензивными расстройствами дополняет перечень потенциальных возможностей профилактики послеродовых кровотечений.

Общая характеристика диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложенных на 352 страницах компьютерного текста, содержит 114 рисунков и 117 таблиц. Библиографический указатель включает 361 источник, из них 35 отечественных и 326 иностранных авторов. Работа написана современным научным языком, доступна по изложению, оформлена в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ.

Во введении представлены актуальность исследования, степень разработанности темы диссертации, цели, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации работы, а также описан личный вклад автора.

Обзор литературы подробно освещает состояние проблемы жизнеугрожающих осложнений преэклампсии и современные представления о возможностях их прогнозирования. В частности, – представления о предикции вероятности развития и длительности течения тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома. 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.

Описанные во второй главе дизайн и методы исследования дают полное представление о методологии проведенной работы. Приведена диаграмма

потока участников исследования, подробно описана методология проведения семи клинических исследований диссертационной работы. Представленные методы определения мощности выборки, рандомизации и способы оценки полученных данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Третья и четвертая главы посвящены результатам собственных исследований возможностей прогнозирования жизнеугрожающих осложнений у пациенток с тяжелой формой преэклампсии и HELLP-синдромом, и их обсуждению.

В заключении автором подведены итоги выполненной работы. Выводы диссертационного исследования обоснованы, вытекают из результатов проведенного научного поиска, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации могут быть использованы в повседневной клинической практике акушерских стационаров, отделений родильных домов и перинатальных центров.

Автореферат и 19 научных работ, опубликованных по материалам диссертации, полностью отражают содержание рецензируемой работы.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертационной работы

На основании проведенных исследований сформулированы практические рекомендации для прогнозирования и предотвращения жизнеугрожающих осложнений преэклампсии и HELLP-синдрома. С этой целью у беременных с гипертензивными расстройствами рекомендовано обращать внимание на снижение уровня антитромбина III, С4-компонента системы комплемента сыворотки крови, увеличение значений показателей мочевой кислоты, прокальцитонина, N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа и степень выраженности протеинурии.

Кроме того, уменьшение значения соотношения ЛДГ/АСТ менее 5 у пациенток с тяжелой формой преэклампсии предложено рассматривать в качестве значимого предиктора продолжительного течения HELLP-синдрома, а увеличение значения соотношения ЛДГ/АСТ более 10 при наличии HELLP-синдрома – как показатель, повышающий вероятность его краткосрочного течения. Наличие сочетанной соматической патологии у беременных с тяжелой преэклампсией, включающей заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, центральной нервной системы и свертывания крови, рекомендовано рассматривать в качестве фактора риска длительного течения HELLP-синдрома, в случае его развития.

Разработанные прогностические модели вероятности развития тяжелой преэклампсии опираются на комбинированном учете динамики представленных выше факторов, тогда как прогнозирование вероятности развития тяжелой формы HELLP-синдрома – на оценку активности ЛДГ, соотношения ЛДГ/АСТ, тромбоцитопении, частоте встречаемости головной боли и болей в эпигастральной области.

С целью профилактики послеродовых кровотечений во время операции кесарева сечения у пациенток с преэклампсией автором рекомендовано применять селективный вазопрессор терлипрессин путем введения его в толщу миометрия в края раны матки после пересечения пуповины плода до отделения плаценты от плацентарной площадки в дозе 0,4 мг (4 мл), разведенного 0,9% раствором натрия хлорида до 10 мл.

Полученные теоретические и практические результаты диссертации целесообразно использовать и в последипломном образовании анестезиологов-реаниматологов.

Вопросы и замечания

По прочтению работы возникли замечания и вопросы, которые хотелось бы обсудить с автором в контексте научной дискуссии:

1. Вероятные маркеры риска развития жизнеугрожающих осложнений сравниваются между здоровыми беременными и пациентками с осложненным течением преэклампсии. Не более ли правильно, с методологической точки зрения, было сравнить их динамику между пациентками с умеренной формой преэклампсии и осложненным течением преэклампсии? И таким образом, исключить вероятность того, что выявленные предикторы могут оказаться предикторами преэклампсии как таковой, но не тяжелого ее течения.
2. Возникает вопрос о причинно-следственных связях выявленных автором закономерностей. В частности, динамика N-терминального отрезка неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа, в равной мере, как и прокальцитонина и мочевой кислоты не имеют непосредственного отношения к эндотелию, и могут быть проявлениями полиорганного повреждения, но не предикторами собственно тяжелой преэклампсии.
3. В какой мере выявленные автором клинико-лабораторные проявления тяжелого течения преэклампсии можно расценивать в качестве факторов риска его развития?
4. Как изменилась лечебная тактика ведения пациенток с гестационными гипертензивными расстройствами при выявлении патологической динамики маркеров и предикторов развития тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома, предложенных в диссертационной работе?
5. Какие более конкретные рекомендации может дать автор анестезиологу-реаниматологу о порядке его действий после прогнозирования высокой вероятности осложненного течения преэклампсии и HELLP-синдрома?

Формальные замечания:

1. В автореферате нет указаний на критерии включения пациенток в исследование.
2. Исследование №1 – ретроспективная оценка 149 историй болезней – подписанное информированное согласие в качестве критерия включения представляется сомнительным и излишним.
3. Нередко в таблицах не указаны единицы измерения и число больных.

Перечисленные вопросы и замечания не умаляют общего позитивного впечатления о научно-практических результатах исследования, а скорее свидетельствуют о высокой клинико-социальной значимости поднимаемой автором проблемы прогнозирования и профилактики фертильной и детской летальности.

Заключение

Диссертация 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 законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы – предложены новые высокоэффективные стратегии прогнозирования жизнеугрожающих осложнений тяжёлой формы преэклампсии и HELLP-синдрома.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук,

а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, протокол № 12 от «21» февраля 2024 г.

Заведующий НИЛ анестезиологии
и реаниматологии НИО анестезиологии,
реаниматологии и перфузиологии
Института сердца и сосудов
ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова»
доктор медицинских наук, профессор



Баутин Андрей Евгеньевич

Заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии
с клиникой Института медицинского
образования
ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Мазурок Вадим Альбертович

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.Е. Баутина и доктора медицинских наук, профессора В. А. Мазурка заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



А.О. Недошивин
26 февраля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт - 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
тел. 8 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru