

## ОТЗЫВ

*официального оппонента на диссертацию Джоджуа Татьяны Валентиновны на тему «Профилактика и интенсивная терапия полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.*

### **Актуальность избранной проблемы.**

Диссертационная работа Джоджуа Татьяны Валентиновны посвящена вопросам профилактики и интенсивной терапии полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии. Основная цель исследования – улучшение результатов интенсивной терапии пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем профилактики полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов их формирования. Актуальность предупреждения прогрессирования полиорганных нарушений и индивидуальный подход при проведении интенсивной терапии у пациенток с преэклампсией продиктована высокой заболеваемостью и летальностью, трудностями диагностики, большим процентом осложнений.

Несмотря на совместные усилия анестезиологов и акушеров-гинекологов в поиске путей профилактики полиорганной недостаточности, до настоящего времени преэклампсия и ее осложнения занимают стабильно высокое место в структуре материнской смертности, тогда как сепсис, кровотечения и другая патология, связанная с беременностью имеют тенденцию к снижению на фоне применения современных антибактериальных средств и утеротоников.

Проблема теоретических основ развития СПОН и патогенетически оправданной ее профилактики и лечения остается в центре внимания исследователей уже не одно десятилетие. Известно, что в основе недостаточности функции жизненно-важных органов лежит неспецифичность механизмов их возникновения. Ведущими патогенетическими факторами являются: гипоксия и реперфузия, гипозергоз, эндотоксемия, метаболический ацидоз, чрезмерная активация процессов ПОЛ, выраженные изменения в системе гемостаза. Ключевую позицию занимают гипоксия и гипоксемия, степень выраженности которой и определяет исход заболевания, независимо от природы первичного

повреждающего фактора. Гипоксия оказывает негативное воздействие на весь организм в целом, являясь главным в патогенезе мультиорганного поражения, развивающегося вследствие микроциркуляторной недостаточности и митохондриальной дисфункции.

Патогенез возникновения и прогрессирования органных нарушений у больных ПЭ на сегодняшний день недостаточно сформулирован и практически отсутствует дифференцированный подход к определению их стадийности. Констатируется неблагополучие в функциональных системах, но не отображается динамика этих нарушений, что не дает возможности планировать тактику интенсивной терапии у беременных с преэклампсией.

Несмотря на создавшуюся ситуацию, современная медицина рассматривает преэклампсию как синдром полиорганных нарушений, которые развиваются во время беременности и обусловлены неспособностью материнского организма адекватно обеспечивать потребности растущего плода. Исследования последних лет доказали, что преэклампсия развивается у 6-12% здоровых беременных и у 20-40% беременных на фоне экстрагенитальной патологии, а по некоторым данным достигает 60-80 %. В свою очередь фоновые заболевания констатируются у 35-50 % беременных. Следует отметить, что среди причин «близких к смерти» преэклампсия занимает второе место и достигает 23,9%. На ее долю приходится 1-18% случаев материнской летальности, а перинатальная – составляет 12-30%.

Существует мнение, что беременность сама по себе может активировать систему комплемента и достигать максимума при преэклампсии на фоне экстрагенитальной патологии. Поэтому изучение механизмов и молекулярных основ воспаления позволило рассматривать преэклампсию в рамках синдрома системного воспалительного ответа. Наряду с этим генетический дефект при преэклампсии с неконтролируемой активацией системы комплемента может быть одной из причин развития полиорганной недостаточности.

Преэклампсия относится к наиболее угрожающим осложнениям, как для матери, так и для плода и характеризуется глубоким расстройством функций жизненно-важных органов и систем. В структуре смертности беременных, рожениц и родильниц тяжелые формы преэклампсии занимают одно из первых мест. На сегодняшний день преэклампсия рассматривается как синдром полиорганной недостаточности, в основе которого лежит нарушение механизмов адаптации организма женщины к беременности. По мнению большинства ученых на организм беременной воздействует ряд факторов,



провоцирующих развитие преэклампсии: нейрогенные, генетические, гормональные, иммунологические, плацентарные.

В РФ в последние годы отмечено увеличение частоты преэклампсии и ее тяжелых форм, соответственно увеличилась доля преэклампсии в структуре материнской смертности до 15,6 % , а по некоторым данным до 37%.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные соискателем в диссертации, научно обоснованы и аргументированы. Теоретические и методические положения, а также практические рекомендации диссертационного исследования основываются на изучении фундаментальных и прикладных трудов отечественных и зарубежных ученых, что подтверждается ссылками на них в тексте диссертационной работы в целом и в обзоре литературы, составляющем 1 главу диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций диссертационного исследования подтверждается также тем, что соискателем были использованы многочисленные разнонаправленные методы исследования, включающие фундаментальные, морфологические, инструментальные, статистические и разработанные в клинике специальные методы исследования. Изучено определение роли полиморфизмов генов ангиотензин-конвертирующего фермента и эндотелиальной NO-синтазы, в формировании полиорганных нарушений у женщин с преэклампсией на фоне вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни. Проведен сравнительный анализ морфологической картины плацент у больных преэклампсией средней и тяжелой степени на фоне экстрагенитальной патологии. Предложена диагностическая шкала тяжести полиорганных нарушений у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии. Проведено сравнение эффективности традиционного и экстракорпорального методов антибактериальной терапии, а также сравнение влияния общей тотальной внутривенной и нейроаксиальной анестезий на микроциркуляцию по показателям периферического кровотока.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы и решения поставленных задач автором разработана программа исследования, которая включала 5 этапов и подробно изложена во второй главе диссертации. В результате ретроспективного и проспективного этапов исследования автор формулирует признаки прогрессирования полиорганных нарушений, а в дальнейшем

внедряет сформулированную шкалу оценки полиорганных нарушений при преэклампсии и экстрагенитальной патологии с последующей оценкой эффективности предложенной стратегии интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией, ее осложнениями и экстрагенитальной патологией.

В последующих главах (3, 4, 5) изложены вопросы профилактики и интенсивной терапии полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне эндокринопатий (гипотиреоза, ожирения, сахарного диабета), гипертензий (вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни), инфекций мочевыводящих путей (бессимптомной бактериурии, гестационного пиелонефрита, пиелонефрита). В 6 главе диссертации разработаны алгоритмы и уточнена методика проведения анестезии и интенсивной терапии у пациенток с осложнениями преэклампсии: HELLP – синдромом, острой жировой дистрофией печени и острым панкреатите. В 7 главе диссертации продемонстрирована связь тяжелой преэклампсии с формированием декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности, продемонстрированы собственные гистологические данные ткани плаценты.

Работа является фрагментом научно-исследовательской работы (НИР) по заказу МЗ Украины «Профілактика та інтенсивна терапія мультисистемної дисфункції при гестозах, обумовленої генералізованою внутрішньосудинною запальною реакцією» (№ государственной регистрации 0102U006786, шифр темы МК 03.04.03) и НИР «Современные подходы к диагностике, оценке степени тяжести, проведению интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией и эклампсией» (№ государственной регистрации: 0107U010185, шифр темы МК 03.04.03), где автор был ответственным исполнителем. Автор является соисполнителем НИР по заказу МЗ ДНР «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гомеостаза и полиорганной недостаточности у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (ВКГОКП: шифр МЗ 16.09.33).

Изложенные автором научные положения, выводы и практические рекомендации являются результатом многолетнего кропотливого труда соискателя и в достаточной мере обоснованы.



### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования подтверждается большим объемом клинического материала, использованием современных лабораторных, инструментальных методов исследования. Использованы современные методы статистической обработки, адекватные поставленным задачам.

Все научные положения изложены четко и сжато, базируются на собственных результатах. Определено прогностическое значение тестирования показателей (II, ID, DD) полиморфизма генов ACE и eNOS в развитии преэклампсии, степени повышения АД, нарушении функции почек, функциональных нарушений у плода. Выявлена зависимость между гистоморфологическими изменениями в плаценте и тяжестью преэклампсии. Путем построения многофакторных моделей классификации выявлено 38 факторов формирования полиорганных нарушений, что позволило впервые создать диагностическую шкалу оценки факторов формирования полиорганных нарушений. Определены группы риска прогрессирования полиорганных нарушений по предложенной шкале на основании определения суммы полученных прогностических коэффициентов в баллах, что позволило дифференцированно подходить к планированию лечебной тактики. Установлено, что риск летального исхода при применении программы профилактики полиорганных нарушений статистически значимо снижался. Путем оценки периферического кровотока доказаны преимущества нейроаксиальных методов анестезии при операции кесарева сечения, проявляющиеся улучшением индекса отражения RI и индекса жесткости SI по сравнению с этими же показателями при общей анестезии у пациенток с преэклампсией на фоне гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии. Установлено, что экстракорпоральная антибиотикотерапия способствовала пролонгации беременности у пациенток с преэклампсией на фоне ПН. Усовершенствован диагностический алгоритм неврологических нарушений путем балльной оценки состояния центральной и вегетативной нервной системы у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии и ее осложнениями. Усовершенствован диагностический алгоритм HELLP синдрома путем определения изменений структуры эритроцитов в мазке крови. Сформулирована программа профилактики полиорганных нарушений, включающая генетическое тестирование, мониторинг и лечение экстрагенитальной патологии,

диагностику тяжести и прогнозирование исхода полиорганных нарушений, индивидуально ориентированную анестезию и интенсивную терапию.

Автором разработаны собственные и усовершенствованы уже известные методы проведения интенсивной терапии и анестезии у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии. Выводы четко соответствуют цели и задачам исследования, практические рекомендации могут быть использованы в работе отделений анестезиологии, интенсивной терапии, акушерских отделениях.

По теме диссертации опубликованы 74 печатных работы, в том числе 18 – в рецензируемых изданиях; получено 3 декларационных патента на полезную модель Украины, по материалам исследования опубликована монография без соавторов. Научные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 26 научно-практических форумах Украины и России. На протяжении всего периода выполнения исследования полученные результаты 12 раз обсуждались на заседаниях Донецкого общества анестезиологов-реаниматологов.

Полученные результаты и выводы соответствуют поставленной цели и отражают решение поставленных задач исследования.

### *Замечания*

Имеется ряд замечаний.

1. В разделе «Материал и методы» содержится информация общего характера, например, перечислены принципы лечения диабетического кетоацидоза.
2. При обсуждении статистической значимости различий используется не совсем корректный термин «достоверно».
3. Имеются погрешности в оформлении списка литературы.

Перечисленные замечания не носят принципиального характера и не влияют на научно-практическую значимость работы.

В виде дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как проводилась дифференциальная диагностика отека легкого при преэклампсии и гипотиреозе (микседеме)?
2. Какое место в лечении HELLP-синдрома занимают глюкокортикоиды?
3. Значение заместительной почечной терапии при лечении преэклампсии и ее осложнений.



4. Мнение автора о субарахноидальном применении морфина в комплексе анестезиологического пособия при кесаревом сечении.

**Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней.**

В целом диссертационная работа Джоджуа Т.В. «Профилактика и интенсивная терапия полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, соответствует критериям и требованиям, установленным п.2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Джоджуа Татьяна Валентиновна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

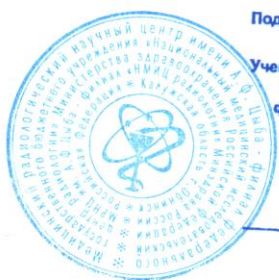
Заведующий отделом анестезиологии и реанимации  
Медицинского радиологического центра им. А.Ф. Цыба –  
филиал ФБГУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ  
доктор медицинских наук, профессор

 А.Л. Потапов

249036, Российская Федерация, Калужская обл., г. Обнинск, ул.  
Королёва 4  
Телефон: (495) 956-14-39, (484) 399-30-25, 394-43-06  
E-mail: [mrrc@mrrc.obninsk.ru](mailto:mrrc@mrrc.obninsk.ru).  
Интернет: [www.mrrc.obninsk.ru](http://www.mrrc.obninsk.ru)

Я, Потапов Александр Леонидович, даю согласие на  
автоматизированную обработку персональных данных





Подпись



**ЗАВЕРЯЮ**

Ученый секретарь Медицинского радиологического  
научного центра имени А.Ф. Цыба - филиал  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

 Н.А. Печенина  
« 3 » 08 20 18 г.