

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.

Преэклампсия относится к числу особо серьезных осложнений беременности, родов и послеродового периода. Она является одним из основных факторов материнской и перинатальной смертности и заболеваемости по всему миру. Тем не менее, патогенез преэклампсии в настоящий момент еще не до конца изучен. Его связывают с нарушениями процессов плацентации на ранних сроках беременности, за которыми следуют общие воспалительные процессы и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция. Помимо этого, существует ряд других факторов неопределенности: диагностика, скрининг и оказание помощи при преэклампсии, равно как и классификация степени тяжести этого нарушения, по-прежнему остаются предметом противоречий. В числе факторов риска развития преэклампсии следует отметить ожирение, хроническую гипертензию, диабет, заболевания щитовидной железы и инфекции мочевыводящих путей, а также отсутствие в анамнезе успешных беременностей и родов, подростковые беременности и заболевания, ведущие к гиперплацентации и развитию крупной плаценты. Тяжелые случаи преэклампсии могут приводить к смерти матери, при этом переход от легкой к тяжелой преэклампсии может быть быстрым, неожиданным и иногда молниеносным. Единственным и, безусловно, эффективным методом лечения преэклампсии на сегодняшний день является прерывание беременности, хотя у некоторых женщин с преэклампсией может наблюдаться временное ухудшение в послеродовом периоде. Отсрочка прерывания беременности создает риск прогрессирования преэклампсии, что в конечном итоге может привести к развитию фетоплацентарной и органной недостаточности у матери.

Проблема теоретических основ развития синдрома полиорганных нарушений и поиска его патогенетически оправданных профилактики и лечения остаются 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, гипоэргоз, эндотоксемия, метаболический ацидоз, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов, выраженные изменения в системе гемостаза. Ключевую позицию занимают гипоксемия и гипоксия, степень выраженности которой и определяет исход заболевания, независимо от природы первичного повреждающего фактора. Гипоксия оказывает негативное воздействие не только на клетку, но и 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, который развивается во время беременности и обусловлен 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 функциональной 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%.

Все вышеизложенное свидетельствует о несомненной актуальности проблемы, которая решается в диссертации.

Основная цель исследования, которую ставит перед собой автор, это улучшение результатов интенсивной терапии пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии путем профилактики полиорганных нарушений на основании уточнения механизмов их формирования. Для решения поставленной цели формулируются совершенно конкретные задачи, решение которых позволило соискателю осуществить поставленную цель.

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 лабораторные, морфологические, генетические, инструментальные, статистические.

Интересным и нетрадиционным является подход автора к уточнению причин развития преэклампсии с позиций генетической

предрасположенности. В работе изучена роль полиморфизмов генов ангиотензин-конвертирующего фермента и эндотелиальной NO-синтазы, в формировании полиорганных нарушений у женщин с преэклампсией на фоне вегетососудистой дистонии и гипертонической болезни.

Новизну работы, проведенной Джоджуа Татьяной Валентиновной, демонстрируют: проведенный сравнительный анализ морфологической картины плацент у больных преэклампсией средней и тяжелой степени на фоне экстрагенитальной патологии; разработка диагностической шкалы тяжести полиорганных нарушений у больных преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии; сравнение эффективности традиционного и экстракорпоральных методов антибактериальной терапии; сравнение влияния общей тотальной внутривенной и нейроаксиальной анестезий на микроциркуляцию по показателям периферического кровотока, что нашло отражение в главах диссертации.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы и решения поставленных задач автором разработана программа исследования, которая включает 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 панкреатитом. В 7 главе диссертации продемонстрирована связь тяжелой преэклампсии с формированием декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности, приведены авторские гистологические данные тканей

плаценты родильниц с преэклампсией различной степени тяжести на фоне экстрагенитальной патологии.

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 достаточно обоснованы и являются результатом многолетнего кропотливого труда.

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 и разнообразные методы статистической обработки для получения значимых результатов и выводов исследования.

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 у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии с её осложнениями путем балльной оценки состояния центральной и вегетативной нервной систем. Усовершенствован диагностический алгоритм HELLP синдрома путем определения изменений структуры эритроцитов в мазке крови. Сформулирована программа профилактики полиорганных нарушений, включающая: генетическое тестирование, мониторингирование 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 опубликовано 67 научных работ, из них: 26 в рецензируемых изданиях; 7 глав в монографиях; изданы 3 методических рекомендации, 25 статей в сборниках, 3 учебных пособия, получены 3 патента на изобретение.

Диссертация изложена на 426 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, 7 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список использованной литературы включает 436 литературных источников, из них кириллицей - 279, латиницей – 157.

Научные положения диссертационной работы доложены и обсуждены более чем на 26 научно-практических форумах Украины, России. На протяжении всего периода выполнения исследования полученные результаты неоднократно обсуждались на заседаниях Донецкого общества анестезиологов-реаниматологов.

Полученные результаты и выводы соответствуют поставленной цели и решают поставленные задачи исследования.

Замечания.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В виде дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В вашей работе встречается термин «материнская заболеваемость, едва не лишившая женщину жизни» (near miss maternal morbidity). Какой смысл вы вкладываете в это понятие?
2. Рассматривали ли Вы формирование синдрома полиорганных нарушений у пациенток с преэклампсией на фоне экстрагенитальной патологии с позиций тромботической микроангиопатии (ТМА)?
3. При статистической обработке полученных данных Вы использовали методы непараметрической статистики. Объясните, чем вы руководствовались?
4. Какое значение в процессе проведения интенсивной терапии и анестезии вы придаете определению степени тяжести HELLP синдрома?
5. Какие меры профилактики гипотензии при проведении нейроаксиальных методов анестезии вы применяете?
6. Какие препараты вы используете для экстренного прерывания эффекта нефракционированного и низкомолекулярного гепарина перед выполнением нейроаксиальных методов у акушерских пациенток?

Заключение о соответствии диссертации критериям Положения о присуждении ученых степеней.

В целом диссертационная работа Джоджуа Т.В. на тему «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, установлениям 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.

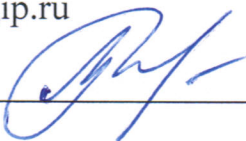
Заведующий отделением анестезиологии - реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук

Российская федерация, г. Москва, ГСП-7, ул. Академика Опарина, д.4.
117997

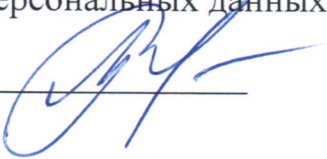
Телефон: (495) 438-85-07; Факс: (495) 438-85-07

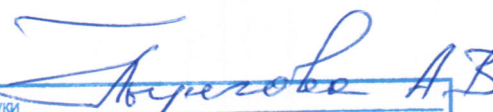
E-mail: secretariat@oparina4.ru

Интернет: <http://www.ncagip.ru>

 Пырегов Алексей Викторович

Я, Пырегов Алексей Викторович, даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных.



 Подпись руки

Заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова"
Минздрава России

к.м.н., доцент _____

« _____ »

